

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

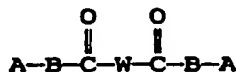
<p>(51) 国際特許分類6 C07D 215/12, 243/08, 241/04, 295/18, 401/14, 403/14, 487/04, A61K 31/495, 31/55</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO98/07702</p> <p>(43) 国際公開日 1998年2月26日 (26.02.98)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP97/02882</p> <p>(22) 国際出願日 1997年8月20日 (20.08.97)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平8/222770 1996年8月23日 (23.08.96) 1998 4 23 ← 8 2 19</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 興和株式会社(KOWA CO., LTD.)[JP/JP] 〒460 愛知県名古屋市中区錦三丁目6番29号 Aichi, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 石渡博之(ISHIWATA, Hiroyuki)[JP/JP] 〒272 千葉県市川市菅野1-8-3 Chiba, (JP) 壁谷源嗣(KABEYA, Mototsugu)[JP/JP] 〒189 東京都東村山市野口町2-17-43-208 Tokyo, (JP) 執行洋陸(SHIGYO, Hiromichi)[JP/JP] 〒183 東京都府中市四谷6-18-18 Tokyo, (JP) 白土正三(SHIRATSUCHI, Masami)[JP/JP] 〒208 東京都武蔵村山市残堀4-43-2 Tokyo, (JP) 服部幸男(HATTORI, Yukio)[JP/JP] 〒300-12 茨城県牛久市神谷5-32-17 Ibaraki, (JP) 中尾裕史(NAKAO, Hiroshi)[JP/JP] 〒300 茨城県土浦市富士崎1-1-13-1102 Ibaraki, (JP) 名古屋隆生(NAGOYA, Takao)[JP/JP] 〒300 茨城県土浦市中1300-12 Ibaraki, (JP)</p>	<p>佐藤精一(SATO, Seiichi)[JP/JP] 〒167 東京都杉並区上荻4-4-1-202 Tokyo, (JP) 尾田聡一(ODA, Soichi)[JP/JP] 〒189 東京都東村山市野口町2-17-43 Tokyo, (JP) 須田 誠(SUDA, Makoto)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市松代5-2-29-404 Ibaraki, (JP) 柴崎 学(SHIBASAKI, Manabu)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市観音台1-17-1 Ibaraki, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 有賀三幸, 外(ARUGA, Mitsuyuki et al.) 〒103 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号 共同ビル Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	

(54)Title: DIAMIDE COMPOUNDS AND DRUGS CONTAINING THE SAME

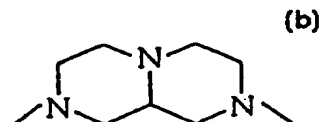
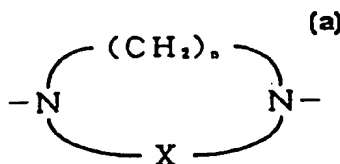
(54)発明の名称 ジアミド化合物及びこれを含有する医薬

(57) Abstract

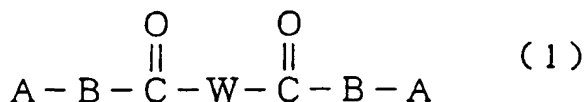
Diamide derivatives represented by general formula (1), wherein A represents optionally substituted phenyl, etc.; B represents -CH=CH-, -C≡C-, -(CH=CH)₂-, -C≡C-CH=CH-, -CH=CH-C≡C-, phenylene, etc.; and W represents (a) or (b). Because of having excellent inhibitory effects on the production of an IgE antibody, these compounds are useful as antiallergic agents, etc.



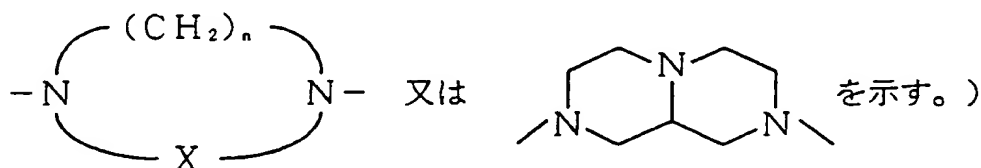
(1)



本発明は次の一般式(1)



(式中、Aは置換基を有していてもよいフェニル基等を示し、Bは、
 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-(\text{CH}=\text{CH})_2-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、フェニレン等を示し、



で表わされるジアミド誘導体及びこれを含有する医薬に関する。この化合物は、
 優れたIgE抗体産生抑制作用を有するため、抗アレルギー剤等として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を特定するために使用されるコード(参考情報)

AL	アルバニア	ES	スペイン	LK	スリランカ	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FR	フランス	LS	レソト	SI	スロベニア
AU	オーストラリア	GA	ガボン	LT	リトアニア	SK	スロヴァキア共和国
AZ	アゼルバイジャン	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SL	シエラレオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ共和国	TD	チャード
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GW	ギニアビサウ	MK	マケドニア共和国	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	ML	マリ	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	ID	インドネシア	MR	モロッコ	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UA	ウクライナ
CC	中央アフリカ共和国	IL	イスラエル	MX	メキシコ	UG	ウガンダ
CG	コンゴ	IS	アイスランド	NE	ニジェール	US	米国
CH	スイス	IT	イタリア	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン
CI	コート・ジボアール	JP	日本	NO	ノルウェー	VN	ベトナム
CM	カメルーン	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド	YU	ユーゴスラビア
CN	中国	KG	キルギスタン	PL	ポーランド	ZW	ジンバブエ
CU	キューバ	KP	朝鮮民主主義人民共和国	PT	ポルトガル		
CZ	チェコ共和国	KZ	大カザフスタン	RO	ルーマニア		
DE	ドイツ	LC	セントルシア	RU	ロシア連邦		
DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	SD	スーダン		
EE	エストニア						

明 細 書

ジアミド化合物及びこれを含有する医薬

技術分野

本発明は、新規なジアミド化合物及びこれを有効成分とするアレルギー性免疫疾患の予防、治療に有用な医薬に関する。

背景技術

免疫グロブリン（Ig）の一種であるIgEは、生体内で免疫細胞がアレルゲンと接触することを引き金として、B細胞から分化したIgE産生細胞によって産生されるアレルゲン特異的な分子である。

IgEはアレルギーの標的臓器で産生され、アレルギー反応における中心的なエフェクター細胞である肥満細胞あるいは好塩基球表面の受容体に結合する（感作状態）。感作後、生体内にアレルゲンが侵入し、特異的IgEと反応することによる刺激を受けた肥満細胞からは、ヒスタミン、ロイコトリエン類、プロスタグランジン類、PAF等のアレルギー性化学伝達物質あるいはトリプターゼ等の傷害性酵素が遊離され、血管の透過性亢進、平滑筋収縮、血管拡張といった即時相のアレルギー反応が惹起される。更に、刺激を受けた肥満細胞からはIL-4等、他の免疫系細胞を直接活性化するサイトカインも分泌される。その結果として好酸球、好塩基球等が組織に浸潤し、これらの炎症細胞が分泌するアレルギー性化学伝達物質やMBP等の組織傷害性たんぱく質が遅発相のアレルギー反応を誘発し、アレルギー症状を長引かせ、重症化させる。

このことから、IgEはアレルギー性免疫疾患発症に根本的なところで関与する物質であると考えられる。

そこで、これまでに抗アレルギー剤の開発を目的として、IgE抗体産生抑制作用を有する化合物がいくつか見出され、報告されているが、必ずしも充

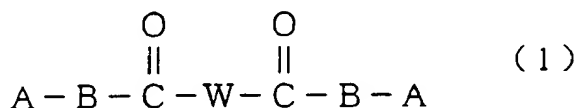
分に目的を達成していないのが現状である〔薬理と治療 1994, 22 (3), 1369、特開平 1-106818 号、特公平 7-17506 号、特開平 8-92216 号〕。

従って、本発明の目的は、強力な IgE 抗体産生抑制作用を有する化合物を見出し、これを有効成分とするアレルギー性免疫疾患に有効な医薬を提供することにある。

発明の開示

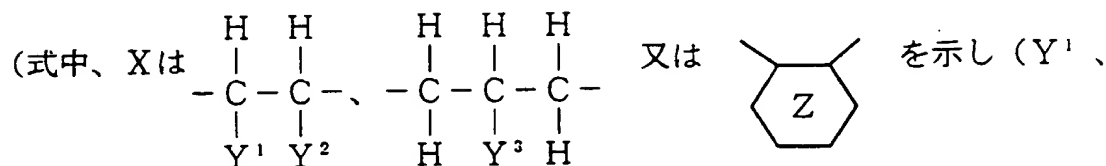
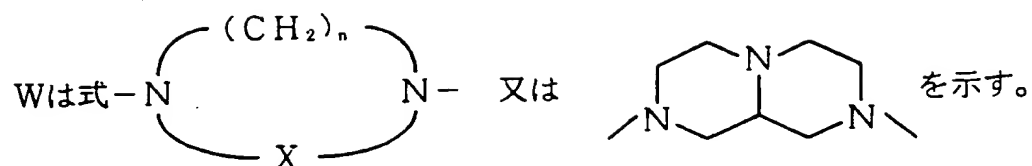
斯かる事実に鑑み、本発明者らは鋭意研究を行った結果、下記一般式 (1) で表わされる新規なジアミド化合物、その塩これらの水和物又はこれらの溶媒和物が優れた IgE 抗体産生抑制作用を有し、抗アレルギー剤等の医薬として有用であることを見出し本発明を完成した。

すなわち本発明は、次の一般式 (1)



〔式中、A は置換基を有していてもよいフェニル、ナフチル、ジヒドロナフチル、インデニル、ピリジル、インドリル、イソインドリル、キノリル又はイソキノリル基を示し；

B は基 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-(\text{CH}=\text{CH})_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-$ 又は置換基を有していてもよいベンゼン、ピリジン、ピリミジン若しくはピラジンの二価残基を示し；



Y² 及び Y³ は同一又は異なって、水素原子、 —COOR^1 (R¹ は水素原子又は低級アルキル基を示す)、 $\text{—CON(R}^2\text{)R}^3$ (R² 及び R³ は同一又は異なって、水素原子、水酸基又は低級アルキル基を示す)、 $\text{—CH}_2\text{—N(R}^4\text{)R}^5$ (R⁴ 及び R⁵ は同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を示すか、R⁴ 及び R⁵ が隣接する窒素原子と一緒にあって更に酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を有していてもよい複素環を形成してもよい)、又は $\text{—CH}_2\text{—S—R}^6$ (式中、R⁶ は低級アルキル基、フェニル基又はピリジル基を示す) を示し、Y¹ 及び Y² は結合して酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を介してもよいアルキレン基を形成してもよく、Zはベンゼン環又はピリジン環を示し、nは2又は3の整数を示す)。但し、Bがp-フェニレン基であり、Wが1, 4-ピペラジニル基であるとき、Aはフェニル基ではない。また、Bが —CH=CH— のとき、Aは置換基を有していてもよいフェニル基ではない。)

で表わされる化合物、その塩、これらの水和物又はこれらの溶媒和物を提供するものである。

また、本発明は上記化合物を有効成分とする医薬を提供するものである。

更に、本発明は上記化合物及び薬学上許容される担体を含有する医薬組成物を提供するものである。

更に、本発明は上記化合物の医薬としての使用を提供するものである。

更にまた、本発明は上記化合物の有効量を投与することを特徴とするアレルギー性免疫疾患の処置方法を提供するものである。

発明を実施するための最良の形態

本発明のジアミド化合物は、前記一般式(1)で表わされるものであり、ここで低級アルキル基としては炭素数1～8の直鎖又は分岐鎖のものが挙げられ、具体的には、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基及びオクチル基が挙げられるが、このうち炭素数1～6のもの、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基等が特に好ましい。

また低級アルコキシ基としては、炭素数1～8の直鎖又は分岐鎖のアルコキシ基が挙げられ、具体的には、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*i*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*i*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、ヘプチルオキシ基、オクチルオキシ基が挙げられる。これらアルコキシ基のうち炭素数1～6のものが好ましい。

またハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

式(1)中、Aはフェニル基、ナフチル基、ジヒドロナフチル基、インデニル基、ピリジル基、インドリル基、イソインドリル基、キノリル基又はイソキノリル基を示し、これらの基は1～3個の置換基を有していてもよい。ここで、これらの基に置換基としては、水酸基、ハロゲン原子、1～3個のハロゲン原子が置換していてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基、1個又は2個の低級アルキル基が置換していてもよいアミノ基及びアルキルチオ基が例示される。

特に好ましいAとしては、トリ低級アルコキシフェニル基が挙げられる。

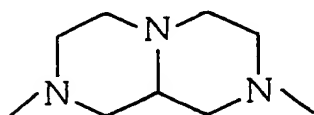
Bにおいて、ベンゼン、ピリジン、ピリミジン又はピラジンの二価残基における置換基としては、ニトロ基、アミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、

ハロゲン原子等が挙げられる。

Bとしては、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-(\text{CH}=\text{CH})_2-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、ベンゼン、ピリジン、ピリミジン、ピラジンがより好ましく、このうち $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{C}-$ 及びベンゼン（フェニレン基）が特に好ましい。

一般式（1）中、 R^4 及び R^5 が隣接する窒素原子と共に形成する複素環としては、炭素数 3～10 のものが好ましく、具体的には、ピロリジン、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、フタルイミド等が例示される。また、 Y^1 及び Y^2 が結合したアルキレン基の炭素数は 3～8 であることが好ましく、酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を介してもよいアルキレン基により形成される環としてはピロリジン、イミダゾリジン、ピペラジン等が挙げられる。 Y^1 、 Y^2 及び Y^3 としては水素原子、カルボキシル基、アミノメチル基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルアミノメチル基がより好ましく、水素原子、カルボキシル基、アミノメチル基、ジメチルアミノ基、ジメチルアミノメチル基が特に好ましい。

Wのうち、カルボキシル基、アミノメチル基、ジ低級アルキルアミノ基若しくはジ低級アルキルアミノメチル基が置換していてもよいピペラジン環又はホモピペラジン環、あるいは



が特に好ましい。

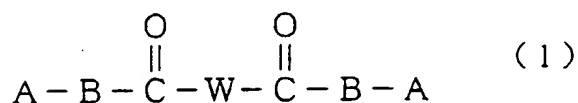
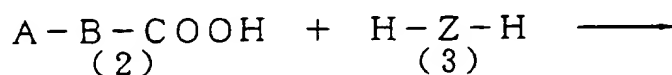
なお、一般式（1）中、Bがp-フェニレン基で、Wが1,4-ピペラジニル基であるときAはフェニル基ではない。Bが $-\text{CH}=\text{CH}-$ のときAは置換基を有していてもよいフェニル基ではない。

本発明のジアミド化合物（1）の塩としては、薬学的に許容し得る塩であれば

硫酸塩等の鉍酸塩；メタンスルホン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩等の有機酸塩、また、ジアミド化合物（１）が酸性化合物の場合には、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；ピリジン塩、ピコリン塩、トリエチルアミン塩等の有機塩基塩が挙げられる。

また、ジアミド化合物（１）は、水和物や溶媒和物の形態であってもよい。

ジアミド化合物（１）は例えば次の反応式に従って製造することができる。



即ち、カルボン酸（２）又はその反応性誘導体とアミン（３）のアミド化反応によって本発明化合物（１）が得られる。

アミド化反応は通常のアミド化反応を利用することができ、例えば、（a）カルボン酸（２）とアミン（３）を溶媒中、塩基及び／又は縮合剤の存在下に反応させる方法、（b）カルボン酸（２）の反応性誘導体とアミン（３）を溶媒中で反応させる方法などを適用することが特に好ましい。

これら反応で用いられる溶媒としては、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、塩化メチレン、ジクロロエタン等を挙げることができる。塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基あるいは炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基などを例示することができる。縮合剤としては１，３－ジシクロヘキシルカルボジイミド、１－シクロヘキシル－３－モルホリノエチルカルボジイミド、１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド、１，１’－カルボニルジイミダゾール、ジエチルリン酸シアニド、ジフェニルホスホリルアジド、塩化ビス（２－オキソ－３－オキサゾリジン）ホスフィニル、ヨウ化２－

クロロ-1-メチルピリジニウム等を使用することができる。また、カルボン酸の反応性誘導体としては、酸塩化物等の酸ハロゲン化物、酸アジド、対称酸無水物、ピバリン酸等との混合酸無水物、シアノメチルエステル、p-ニトロフェニルエステル等の活性エステル等を使用することができる。

アミド化反応は、前記(a)法及び(b)法のいずれの場合も0℃～100℃の反応温度で、30分～30時間カルボン酸(2)又はその反応性誘導体とアミン(3)を反応させることによって終了する。反応液から化合物(1)の単離・精製は通常の方法を利用できるが、例えば、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種のクロマトグラフィー等に付して単離、精製することができる。

このようにして得られた化合物(1)は通常の方法で酸付加塩とすることができる。

また、反応溶媒、再結晶溶媒などの溶媒和物、特に水和物としてもよい。

本発明のジアミド化合物(1)は、後記実施例に示すように優れたIgE抗体産生抑制作用を有するので、IgEが関与する種々のアレルギー性免疫疾患、例えば喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、炎症性大腸疾患、接触性皮膚炎等の予防、治療用の医薬として有用である。

本発明のジアミド化合物(1)又はその塩は、常法により、薬学的に許容される担体を加えて、固体、半固体、液体等の種々の経口投与剤又は非経口投与剤とすることができる。

経口投与のための製剤としては、錠剤、丸剤、顆粒剤、軟・硬カプセル剤、散剤、細粒剤、粉剤、乳濁剤、シロップ剤、ペレット剤、エリキシル剤等が挙げられる。非経口投与のための製剤としては、注射剤、点滴剤、輸液、軟膏、ローション、トニック、スプレー、インハレーション懸濁剤、油剤、乳剤、坐剤等が挙げられる。本発明の有効成分を製剤化するには、常法に従えばよいが、必要により界面活性剤、賦形剤、着色剤、着香剤、保存料、安定剤、緩衝剤、懸濁剤、等張剤その他を適宜使用することができる。

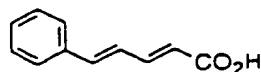
ジアミド化合物(1)又はその塩の投与量は、その種類、治療ないし予防対象疾病の種類、投与方法、患者の症状、患者の年齢、患者の性別、患者の体重、処理時間等によって相違するが、0.01~1000mg/kg-体重/日の量で投与することができる。斯かる投与量は日に一回あるいは数回、例えば2~6回に分けて投与することもできる。

実施例

以下、本発明を実施例により更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

参考例1

5-フェニルペンター(2E, 4E)-ジエン酸⁽¹⁾



窒素雰囲気下、食塩-氷内で冷却した4-ホスホノクロトン酸トリエチル16ml(72mmol)の無水テトラヒドロフラン(100ml)溶液に1.6M n-ブチルリチウム溶液43ml(69mmol)を滴下し、30分攪拌した。次いで、この反応混合物に約5分かけベンズアルデヒド5.0ml(49mmol)を滴下し、更に食塩-氷内で10分、室温で3時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、エーテルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮し得られた粗油状物(15.9g)をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、5-フェニルペンター(2E, 4E)-ジエン酸エチル8.14g(収率82%)を得た。

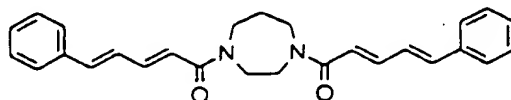
上記の操作により合成した5-フェニルペンター(2E, 4E)-ジエン酸エチル8.14g(40.3mmol)のメタノール-テトラヒドロフラン(40ml-80ml)溶液に、5規定水酸化カリウム水溶液40mlを加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し得られた残渣に、氷冷下クロロホルム及び濃塩酸

20 mlを加え激しく攪拌した。水層と有機層を分離し、水層を更にクロロホルムで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮し得られた粗油状物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することにより精製し、標題化合物 5.91 g (収率 84%) を得た。

(1) Saljoughian, M.; Williams, P. G. J. Org. Chem. 1987, 52, 3481-3483.

実施例 1

1, 4-ビス〔5-フェニルペンター(2E, 4E)-ジエノイル〕ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピンの製造:



ホモピペラジン 653 mg (6.51 mmol) の無水ジメチルホルムアミド (30 ml) 溶液に、5-フェニルペンター(2E, 4E)-ジエン酸 2.49 g (14.3 mmol) を加えた後、反応容器を氷浴内に移し、トリエチルアミン 2.7 ml (19 mmol) 及びジフェニルホスホリルアジド 3.0 ml (14 mmol) を加え 1 時間攪拌した。反応混合物に 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液 40 ml を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮し、得られた粗油状物 (8.4 g) をアルミナカラムクロマトグラフィー及びシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製後、更に酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することにより、標題化合物 2.18 g (収率 81%) を無色結晶性粉末として得た。

融点: 155-156°C.

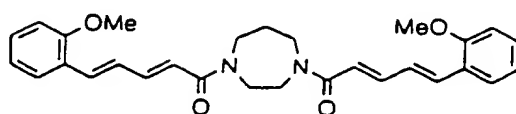
¹H-NMR (DMSO-d₆, 120°C) δ:

1.81(tt, J=6.0, 6.0 Hz, 2H), 3.58(dd, J=6.0, 6.0 Hz, 4H), 3.70(s, 4H),
6.63(d, J=14.6 Hz, 2H), 6.90(d, J=15.6 Hz, 2H), 7.02(dd, J=15.6, 10.3 Hz, 2H).

7.23(dd, J=14.6, 10.3Hz, 2H), 7.23-7.37(m, 6H), 7.44-7.49(m, 4H).

実施例 2

1, 4-ビス〔5-(2-メトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイル〕ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピンの製造:



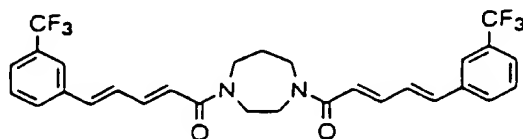
実施例 1 と同様の操作により、5-(2-メトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエン酸 200 mg (0.98 mmol) とホモピペラジン 49 mg (0.49 mmol) から標題化合物 223 mg (収率 97%) を無色無定形粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 120°C) δ :

1.81(tt, J=6.0, 6.0Hz, 2H), 3.58(dd, J=6.0, 6.0Hz, 4H), 3.68(s, 4H),
3.83(s, 6H), 6.58(d, J=14.5Hz, 2H), 6.92(ddd, J=7.4, 7.4, 1.0Hz, 2H),
6.97-7.13(m, 4H), 7.00(dd, J=8.4, 1.0Hz, 2H),
7.23(ddd, J=14.5, 9.0, 1.5Hz, 2H), 7.25(ddd, J=8.4, 7.4, 1.7Hz, 2H),
7.48(dd, J=7.4, 1.7Hz, 2H).

実施例 3

1, 4-ビス〔5-(3-トリフルオロメチルフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイル〕ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピンの製造:



実施例 1 と同様の操作により、5-(3-トリフルオロメチルフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエン酸 202 mg (0.84 mmol) とホモピペラジン 42

mg (0.42 mmol) から標題化合物の粗結晶 216 mg (収率 94%) を得た。得られた粗結晶をクロロホルム-ヘキサンから再結晶することにより無色結晶性粉末を得た。

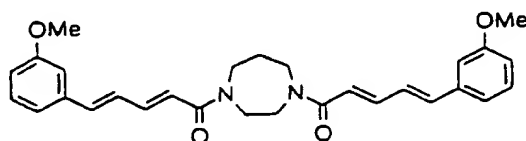
融点: 181-182°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (アミド回転異性体の混合物) δ :

1.90-2.05(m, 2H), 3.56-3.88(m, 4H), 3.80(s, 4H),
6.48(br d, $J=14.5\text{Hz}$, 1.3H), 6.50(br d, $J=14.5\text{Hz}$, 0.7H),
6.82-7.09(m, 4H), 7.40-7.73(m, 10H).

実施例 4

1, 4-ビス〔5-(3-メトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイル〕ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピンの製造:



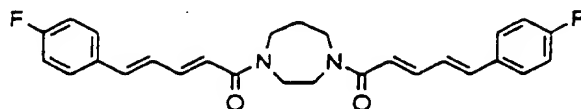
実施例 1 と同様の操作により、5-(3-メトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエン酸 186 mg (0.91 mmol) とホモピペラジン 46 mg (0.46 mmol) から標題化合物 133 mg (収率 62%) を淡黄色無定形粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 120°C) δ :

1.81(tt, $J=6.0, 6.0\text{Hz}$, 2H), 3.58(dd, $J=6.0, 6.0\text{Hz}$, 4H), 3.69(s, 4H),
3.78(s, 6H), 6.63(d, $J=14.8\text{Hz}$, 2H), 6.85(ddd, $J=8.1, 2.6, 0.9\text{Hz}$, 2H),
6.87(d, $J=15.1\text{Hz}$, 2H), 7.02(dd, $J=15.1, 10.5\text{Hz}$, 2H),
6.99-7.09(m, 4H), 7.23(dd, $J=14.8, 10.5\text{Hz}$, 2H),
7.24(dd, $J=8.1, 8.1\text{Hz}$, 2H).

実施例 5

1, 4-ビス〔5-(4-フルオロフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイル〕ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピンの製造:



実施例 1 と同様の操作により、5-(4-フルオロフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエン酸 202 mg (1.1 mmol) とホモピペラジン 47 mg (0.47 mmol) から標題化合物 217 mg (収率 94%) を無色無定形粉末として得た。得られた無定形粉末をメタノール-クロロホルム-ヘキサンから再結晶することにより無色結晶性粉末を得た。

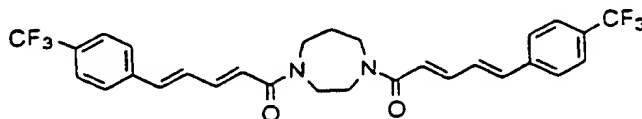
融点: 230-231°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD}-\text{CDCl}_3$) (アミド回転異性体の混合物) δ :

1.90-2.05(m, 2H), 3.55-3.75(m, 4H), 3.78(s, 4H),
6.43(br d, $J=14.5\text{Hz}$, 1.3H), 6.47(br d, $J=14.5\text{Hz}$, 0.7H),
6.82-6.91(m, 4H), 7.06(dd, $J=8.7$, $^3J_{\text{HF}}=8.7\text{Hz}$, 4H),
7.35-7.55(m, 6H).

実施例 6

1, 4-ビス〔5-(4-トリフルオロメチルフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイル〕ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピンの製造:



実施例 1 と同様の操作により、5 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) ペンター (2 E, 4 E) - ジエン酸 242 mg (1.0 mmol) とホモピペラジン 51 mg (0.51 mmol) から標題化合物 217 mg (収率 79%) を無色無定形粉末として得た。得られた無定形粉末をメタノール-クロロホルム-ヘキサンから再結晶することにより無色針状晶を得た。

融点: 233 - 235°C.

¹H-NMR (CDCl₃) (アミド回転異性体の混合物) δ:

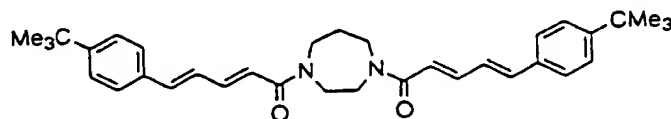
2.00(br tt, J=6.1, 6.1 Hz, 2H), 3.58-3.82(m, 8H),

6.48(d, J=6.7 Hz, 1.3H), 6.52(d, J=6.7 Hz, 0.7H), 6.84-7.04(m, 4H),

7.41-7.64(m, 10H).

実施例 7

1, 4 - ビス [5 - (4 - tert - ブチルフェニル) ペンター (2 E, 4 E) - ジエノイル] ヘキサヒドロ - 1, 4 - ジアゼピンの製造:



実施例 1 と同様の操作により、5 - (4 - tert - ブチルフェニル) ペンター (2 E, 4 E) - ジエン酸 460 mg (2.0 mmol) とホモピペラジン 100 mg (1.0 mmol) から標題化合物 410 mg (収率 78%) を無色無定形粉末として得た。得られた無定形粉末を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することにより無色針状晶を得た。

融点: 162 - 164°C.

¹H-NMR (CDCl₃) (アミド回転異性体の混合物) δ:

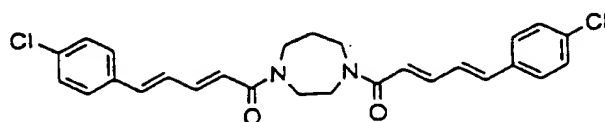
1.32(s, 18H), 1.90-2.07(m, 2H), 3.58-3.82(m, 8H).

6.39(d, J=14.7Hz, 1.3H), 6.42(d, J=14.7Hz, 0.7H), 6.81-6.92(m, 4H),

7.29-7.60(m, 10H).

実施例 8

1, 4-ビス〔5-(4-クロロフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイル〕ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピン²の製造:



実施例 1 と同様の操作により、5-(4-クロロフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエン酸 197mg (0.94mmol) とホモピペラジン 39mg (0.39mmol) から標題化合物 122mg (収率 65%) を無色結晶性粉末として得た。

融点: 248-250°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 120°C) δ:

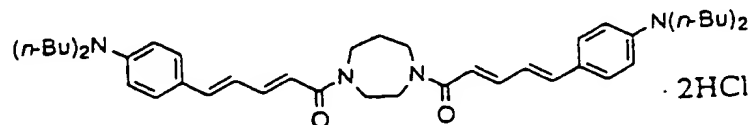
1.80(tt, J=6.0, 6.0Hz, 2H), 3.58(dd, J=6.0, 6.0Hz, 4H), 3.69(s, 4H),

6.63(d, J=14.6Hz, 2H), 6.88(d, J=15.5Hz, 2H), 7.02(dd, J=15.5, 10.4Hz, 2H),

7.21(dd, J=14.6, 10.4Hz, 2H), 7.35(d, J=8.6Hz, 4H), 7.48(d, J=8.6Hz, 4H).

実施例 9

1, 4-ビス〔5-(4-ジ-n-ブチルアミノフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイル〕ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピン・2塩酸塩の製造:



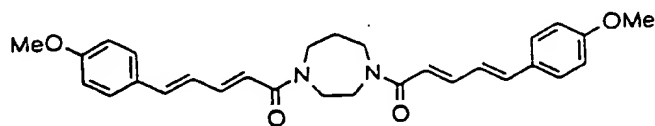
実施例 1 と同様の操作により、5-(4-ジ-n-ブチルアミノフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエン酸 192mg (0.64 mmol) とホモピペラジン 31mg (0.31 mmol) から 1,4-ビス[5-(4-ジ-n-ブチルアミノフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイル]ヘキサヒドロ-1,4-ジアゼピン 161mg (収率 79%) を黄色油状物として得た。得られた黄色油状物 130mg のエタノール (5 ml) 溶液に 1 規定塩酸 0.5 ml を加え、減圧濃縮した後エーテルを加えることにより標題化合物を黄色無定形粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 120°C) (アミド回転異性体の混合物) δ :

0.91(t, $J=7.4\text{Hz}$, 12H), 1.33(tq, $J=7.4, 7.4\text{Hz}$, 8H),
 1.53(tt, $J=7.4, 7.4\text{Hz}$, 8H), 1.80(br tt, $J=5.9, 5.9\text{Hz}$, 2H),
 3.30(t, $J=7.4\text{Hz}$, 8H), 3.56(br dd, $J=5.9, 5.9\text{Hz}$, 4H),
 3.67(s, 4H), 6.47(d, $J=14.7\text{Hz}$, 2H), 6.70-6.81(m, 4H),
 6.77(d, $J=8.6\text{Hz}$, 4H), 7.16-7.32(m, 2H), 7.32(d, $J=8.6\text{Hz}$, 4H).

実施例 10

1,4-ビス[5-(4-メトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイル]ヘキサヒドロ-1,4-ジアゼピンの製造:



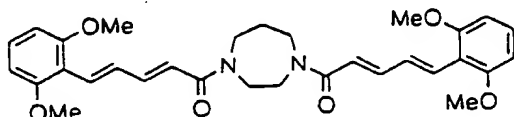
実施例 1 と同様の操作により、5-(4-メトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエン酸 200mg (0.98 mmol) とホモピペラジン 49mg (0.49 mmol) から粗結晶を得、得られた粗結晶をクロロホルム-ヘキサンから再結晶することにより標題化合物 213mg (収率 92%) を無色結晶性粉末として得た。
 融点: 210-212°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 120°C) δ :

1.80(tt, $J=6.0, 6.0\text{Hz}$, 2H), 3.57(dd, $J=6.0, 6.0\text{Hz}$, 4H), 3.68(s, 4H),
 3.78(s, 6H), 6.55(d, $J=14.7\text{Hz}$, 2H), 6.80-6.95(m, 4H),
 6.90(d, $J=8.9\text{Hz}$, 4H), 7.21(ddd, $J=14.7, 7.5, 2.7\text{Hz}$, 2H),
 7.41(d, $J=8.9\text{Hz}$, 4H).

実施例 1 1

1, 4-ビス〔5-(2, 6-ジメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-
 -ジエノイル〕ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピンの製造:



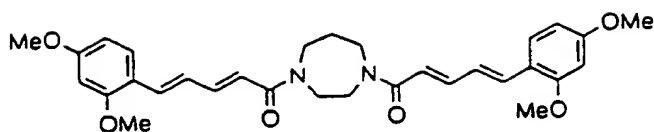
実施例 1 と同様の操作により、5-(2, 6-ジメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエン酸 204 mg (0.87mmol) とホモピペラジン 37 mg (0.37mmol) から標題化合物 194 mg (定量的) を無色無定形粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 120°C) δ :

1.81(tt, $J=6.0, 6.0\text{Hz}$, 2H), 3.57(dd, $J=6.0, 6.0\text{Hz}$, 4H),
 3.68(s, 4H), 3.83(s, 12H), 6.50(d, $J=14.2\text{Hz}$, 2H), 6.65(d, $J=8.4\text{Hz}$, 4H),
 7.07(d, $J=15.3\text{Hz}$, 2H), 7.19(dd, $J=14.2, 10.6\text{Hz}$, 2H), 7.20(t, $J=8.4\text{Hz}$, 2H),
 7.29(dd, $J=15.3, 10.6\text{Hz}$, 2H).

実施例 1 2

1, 4-ビス〔5-(2, 4-ジメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-
 -ジエノイル〕ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピンの製造:



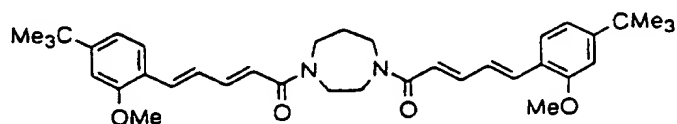
実施例 1 と同様の操作により、5-(2,4-ジメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエン酸 206 mg (0.88 mmol) とホモピペラジン 44 mg (0.44 mmol) から標題化合物 170 mg (収率 73%) を無色無定形粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 120°C) δ :

1.80(tt, $J=5.9, 5.9\text{Hz}$, 2H), 3.56(dd, $J=5.9, 5.9\text{Hz}$, 4H),
 3.67(s, 4H), 3.79(s, 6H), 3.83(s, 6H), 6.50(d, $J=14.6\text{Hz}$, 2H),
 6.52(dd, $J=8.5, 2.3\text{Hz}$, 2H), 6.56(d, $J=2.3\text{Hz}$, 2H),
 6.90(dd, $J=15.6, 9.8\text{Hz}$, 2H), 7.00(d, $J=15.6\text{Hz}$, 2H),
 7.20(dd, $J=14.6, 9.8\text{Hz}$, 2H), 7.40(d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H).

実施例 13

1,4-ビス[5-(4-tert-ブチル-2-メトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイル]ヘキサヒドロ-1,4-ジアゼピンの製造:



実施例 1 と同様の操作により、5-(4-tert-ブチル-2-メトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエン酸 234 mg (0.90 mmol) とホモピペラジン 45 mg (0.45 mmol) から標題化合物 238 mg (収率 91%) を淡黄色無定形粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 120°C) δ :

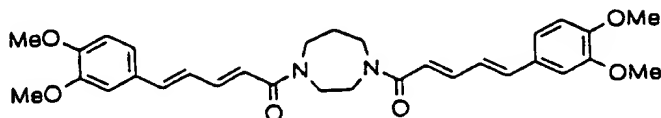
1.30(s, 18H), 1.80(tt, $J=6.0, 6.0\text{Hz}$, 2H), 3.57(dd, $J=6.0, 6.0\text{Hz}$, 4H),

3.68(s, 4H), 3.84(s, 6H), 6.55(d, $J=14.5\text{Hz}$, 2H), 6.93-7.12(m, 8H),

7.22(ddd, $J=14.5, 8.6, 1.6\text{Hz}$, 2H), 7.40(d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H).

実施例 14

1, 4-ビス〔5-(3, 4-ジメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-
-ジエノイル〕ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピンの製造:



実施例 1 と同様の操作により、5-(3, 4-ジメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエン酸 217 mg (0.82 mmol) とホモピペラジン 41 mg (0.41 mmol) から標題化合物 182 mg (収率 83%) を無色無定形粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 120°C) δ :

1.81(tt, $J=5.8, 5.8\text{Hz}$, 2H), 3.58(dd, $J=5.8, 5.8\text{Hz}$, 4H), 3.68(s, 4H),

3.78(s, 6H), 3.80(s, 6H), 6.55(d, $J=14.6\text{Hz}$, 2H),

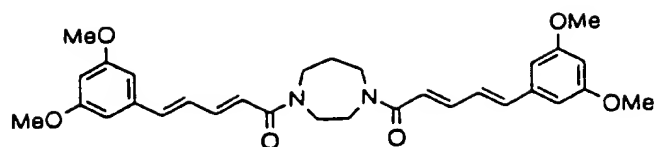
6.81(d, $J=15.8\text{Hz}$, 2H), 6.91(dd, $J=15.8, 9.9\text{Hz}$, 2H),

6.91(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.02(dd, $J=8.4, 2.1\text{Hz}$, 2H), 7.10(d, $J=2.1\text{Hz}$, 2H),

7.21(dd, $J=14.6, 9.9\text{Hz}$, 2H).

実施例 15

1, 4-ビス〔5-(3, 5-ジメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-
-ジエノイル〕ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピンの製造:



実施例 1 と同様の操作により、5 - (3, 5 - ジメトキシフェニル) ペンター (2 E, 4 E) - ジエン酸 207 mg (0.88 mmol) とホモピペラジン 37 mg (0.37 mmol) から標題化合物 186 mg (収率 95%) を無色無定形粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 120°C) δ :

1.81 (tt, $J=6.0, 6.0\text{Hz}$, 2H), 3.58 (dd, $J=6.0, 6.0\text{Hz}$, 4H), 3.68 (s, 4H).

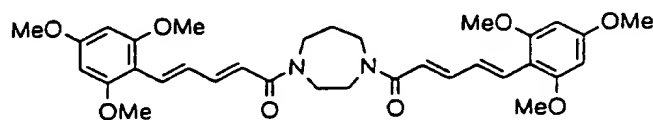
3.76 (s, 12H), 6.43 (t, $J=2.2\text{Hz}$, 2H), 6.63 (d, $J=14.5\text{Hz}$, 2H).

6.65 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 4H), 6.82 (d, $J=15.4\text{Hz}$, 2H).

7.01 (dd, $J=15.4, 10.7\text{Hz}$, 2H), 7.21 (dd, $J=14.5, 10.7\text{Hz}$, 2H).

実施例 16

1, 4 - ビス [5 - (2, 4, 6 - トリメトキシフェニル) ペンター (2 E, 4 E) - ジエノイル] ヘキサヒドロ - 1, 4 - ジアゼピンの製造 :



実施例 1 と同様の操作により、5 - (2, 4, 6 - トリメトキシフェニル) ペンター (2 E, 4 E) - ジエン酸 211 mg (0.80 mmol) とホモピペラジン 41 mg (0.41 mmol) から粗結晶を得、この粗結晶をエタノール-エーテルから再結晶することにより標題化合物 177 mg (収率 75%) を淡黄色結晶性粉末として得た。

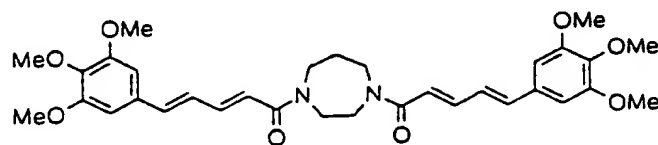
融点：190-195°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 120°C) (アミド回転異性体の混合物) δ :

1.80(br tt, $J=6.0, 6.0\text{Hz}$, 2H), 3.56(br dd, $J=6.0, 6.0\text{Hz}$, 4H),
3.66(br s, 4H), 3.80(s, 6H), 3.82(s, 12H), 6.24(s, 4H), 6.36-6.47(m, 2H),
6.94-7.07(m, 2H), 7.10-7.24(m, 4H).

実施例 17

1, 4-ビス〔5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイル〕ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピンの製造:



実施例 1 と同様の操作により、5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエン酸 157 mg (0.60 mmol) とホモピペラジン 25 mg (0.25 mmol) から標題化合物 146 mg (定量的) の粗結晶を得た。得られた粗結晶をエタノールから再結晶することにより淡黄色針状晶を得た。

融点：147-149°C.

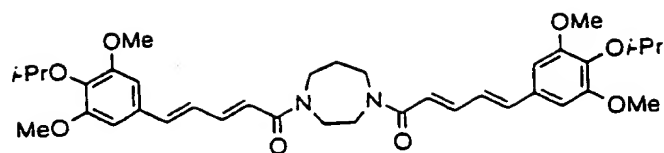
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 120°C) δ :

1.81(tt, $J=6.0, 6.0\text{Hz}$, 2H), 3.58(dd, $J=6.0, 6.0\text{Hz}$, 4H), 3.69(s, 4H),
3.72(s, 6H), 3.81(s, 12H), 6.60(d, $J=14.7\text{Hz}$, 2H), 6.80(s, 4H),
6.81(d, $J=15.4\text{Hz}$, 2H), 6.97(dd, $J=15.4, 10.5\text{Hz}$, 2H),
7.21(dd, $J=14.7, 10.5\text{Hz}$, 2H).

実施例 18

1, 4-ビス〔5-(3, 5-ジメトキシ-4-イソプロポキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイル〕ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピンの製

造：



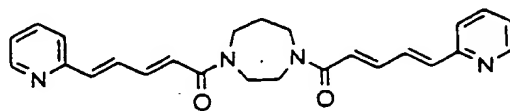
実施例 1 と同様の操作により、5 - (3, 5 - ジメトキシ - 4 - イソプロポキシフェニル) ペンター (2 E, 4 E) - ジエン酸 220 mg (0.37 mmol) とホモピペラジン 37 mg (0.37 mmol) から標題化合物 222 mg (収率 93%) を無色無定形粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 120°C) δ :

- 1.20(d, J=6.2Hz, 12H), 1.81(tt, J=5.9, 5.9Hz, 2H),
- 3.58(dd, J=5.9, 5.9Hz, 4H), 3.69(s, 4H), 3.79(s, 12H),
- 4.33(qq, J=6.2, 6.2Hz, 2H), 6.59(d, J=14.7Hz, 2H),
- 6.80(s, 4H), 6.82(d, J=15.5Hz, 2H), 6.97(dd, J=15.5, 10.6Hz, 2H),
- 7.22(dd, J=14.7, 10.6Hz, 2H).

実施例 19

1, 4 - ビス [5 - (2 - ピリジル) ペンター (2 E, 4 E) - ジエノイル]
ヘキサヒドロ - 1, 4 - ジアゼピンの製造：



実施例 1 と同様の操作により、5 - (2 - ピリジル) ペンター (2 E, 4 E) - ジエン酸 230 mg (1.1 mmol) とホモピペラジン 49 mg (0.49 mmol) か

ら粗結晶を得、この粗結晶をクロロホルム-エーテルから再結晶することにより
 標題化合物 193 mg (収率 95%) を無色結晶性粉末として得た。

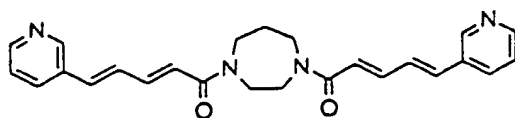
融点: 196 - 197 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 120 °C) δ:

1.81(tt, J=6.0, 6.0Hz, 2H), 3.59(dd, J=6.0, 6.0Hz, 4H),
 3.70(s, 4H), 6.74(d, J=14.6Hz, 2H), 6.93(d, J=15.1Hz, 2H),
 7.21(ddd, J=7.6, 4.8, 1.0Hz, 2H), 7.25(dd, J=14.6, 11.3Hz, 2H),
 7.42(dd, J=15.1, 11.3Hz, 2H), 7.42(br d, J=7.6Hz, 2H),
 7.71(ddd, J=7.6, 7.6, 1.8Hz, 2H), 8.52(br d, J=4.8Hz, 2H).

実施例 20

1, 4-ビス〔5-(3-ピリジル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイル〕
 ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピンの製造:



実施例 1 と同様の操作により、5-(3-ピリジル)ペンター(2E, 4E)-
 ジエン酸 240 mg (1.1 mmol) とホモピペラジン 52 mg (0.52 mmol) か
 ら標題化合物 207 mg (収率 97%) の粗結晶を得た。得られた粗結晶をエタノール-エーテルから再結晶することにより無色結晶性粉末を得た。

融点: 221 - 222 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 120 °C) δ:

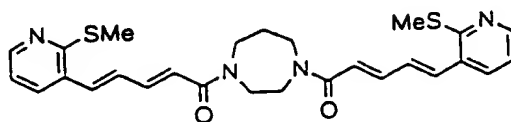
1.81(tt, J=6.0, 6.0Hz, 2H), 3.59(dd, J=6.0, 6.0Hz, 4H), 3.70(s, 4H),
 6.67(d, J=13.9Hz, 2H), 6.92(d, J=15.1Hz, 2H), 7.12(dd, J=15.1, 10.6Hz, 2H),
 7.23(dd, J=13.9, 10.6Hz, 2H), 7.32(dd, J=7.9, 4.8Hz, 2H).

7.85(ddd, J=7.9, 2.2, 1.6Hz, 2H), 8.44(dd, J=4.8, 1.6Hz, 2H).

8.66(d, J=2.2Hz, 2H).

実施例 2 1

1, 4-ビス〔5-(2-メチルチオピリジン-3-イル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイル〕ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピンの製造:



実施例 1 と同様の操作により、5-(2-メチルチオピリジン-3-イル)ペンター(2E, 4E)-ジエン酸 191 mg (0.87 mmol) とホモピペラジン 43 mg (0.43 mmol) から標題化合物 214 mg (収率 98%) の粗結晶を得た。得られた粗結晶をエタノール-エーテルから再結晶することにより無色結晶性粉末を得た。

融点: 182-184°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 120°C) δ:

1.80(tt, J=6.0, 6.0Hz, 2H), 2.53(s, 6H), 3.59(dd, J=6.0, 6.0Hz, 4H).

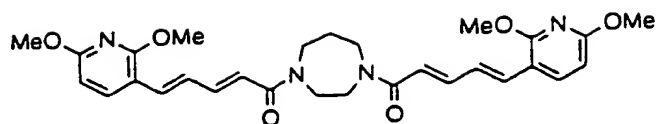
3.69(s, 4H), 6.67(d, J=14.7Hz, 2H), 6.93-7.13(m, 4H).

7.08(dd, J=7.8, 4.6Hz, 2H), 7.23(ddd, J=14.7, 8.5, 1.6Hz, 2H).

7.78(dd, J=7.8, 1.7Hz, 2H), 8.36(dd, J=4.6, 1.7Hz, 2H).

実施例 2 2

1, 4-ビス〔5-(2, 6-ジメトキシピリジン-3-イル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイル〕ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピンの製造:



実施例 1 と同様の操作により、5 - (2, 6 - ジメトキシピリジン - 3 - イル) ペンター (2 E, 4 E) - ジエン酸 194 mg (0.83 mmol) とホモピペラジン 42 mg (0.42 mmol) から標題化合物 220 mg (収率 99%) の粗結晶を得た。得られた粗結晶をクロロホルム - エーテルから再結晶することにより淡黄色結晶性粉末を得た。

融点: 227 - 230 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 120 °C) δ :

1.79(tt, $J=6.0, 6.0\text{Hz}$, 2H), 3.56(dd, $J=6.0, 6.0\text{Hz}$, 4H),

3.67(s, 4H), 3.89(s, 6H), 3.96(s, 6H), 6.35(d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H),

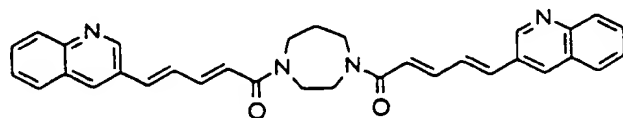
6.51(d, $J=14.5\text{Hz}$, 2H), 6.87(br d, $J=15.5\text{Hz}$, 2H),

6.96(dd, $J=15.5, 9.4\text{Hz}$, 2H), 7.19(ddd, $J=14.5, 9.4, 0.9\text{Hz}$, 2H),

7.76(d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H).

実施例 23

1, 4 - ビス [5 - (3 - キノリル) ペンター (2 E, 4 E) - ジエノイル]
ヘキサヒドロ - 1, 4 - ジアゼピンの製造:



実施例 1 と同様の操作により、5 - (3 - キノリル) ペンター (2 E, 4 E) - ジエン酸 189 mg (0.84 mmol) とホモピペラジン 38 mg (0.38 mmol)

から粗結晶を得、この粗結晶をメタノールから再結晶することにより標題化合物
124mg (収率63%) を無色針状晶として得た。

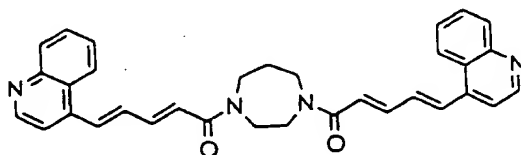
融点: 222-223°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 120°C) (アミド回転異性体の混合物) δ :

1.84(tt, $J=6.0, 6.0\text{Hz}$, 2H), 3.62(dd, $J=6.0, 6.0\text{Hz}$, 4H), 3.73(s, 4H),
6.67-6.79(m, 2H), 7.04-7.16(m, 2H), 7.24-7.37(m, 4H),
7.55(ddd, $J=8.3, 7.0, 1.1\text{Hz}$, 2H), 7.69(ddd, $J=8.3, 7.0, 1.5\text{Hz}$, 2H),
7.87(br d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.96(br d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 8.31(br d, $J=2.0\text{Hz}$, 2H),
9.04(d, $J=2.0\text{Hz}$, 2H).

実施例 24

1, 4-ビス〔5-(4-キノリル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイル〕
ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピンの製造:



実施例1と同様の操作により、5-(4-キノリル)ペンター(2E, 4E)-
ジエン酸347mg (1.5mmol) とホモピペラジン70mg (0.70mmol) か
ら標題化合物124mg (収率34%) を淡褐色無定形粉末として得た。

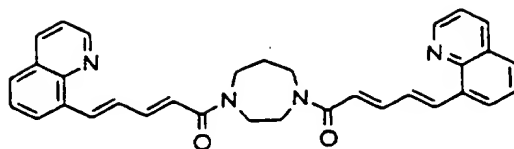
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (アミド回転異性体の混合物) δ :

1.75-2.15(m, 2H), 3.60-3.90(m, 8H), 6.58(d, $J=14.7\text{Hz}$, 1.3H),
6.62(d, $J=14.7\text{Hz}$, 0.7H), 7.07-7.22(m, 2H), 7.47-7.78(m, 10H),
8.00-8.20(m, 4H), 8.90(d, $J=4.4\text{Hz}$, 1.3H), 8.90(d, $J=4.4\text{Hz}$, 0.7H).

実施例 25

1, 4-ビス〔5-(8-キノリル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイル〕

ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピンの製造:



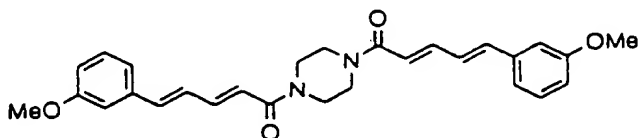
実施例 1 と同様の操作により、5-(8-キノリル)ペンター(2E, 4E)-ジエン酸 330 mg (1.5 mmol) とホモピペラジン 70 mg (0.70 mmol) から標題化合物 248 mg (収率 69%) を淡黄色無定形粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (アミド回転異性体の混合物) δ :

- 1.97-2.12(m, 2H), 3.58-3.88(m, 8H), 6.50(br d, $J=14.7\text{Hz}$, 1.5H),
- 6.53(br d, $J=14.7\text{Hz}$, 0.5H), 7.22-7.40(m, 2H),
- 7.44(br dd, $J=8.1, 4.2\text{Hz}$, 2H), 7.55(br dd, $J=7.8, 7.8\text{Hz}$, 2H),
- 7.61-7.85(m, 2H), 7.78(br d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H),
- 7.97(br d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 8.08-8.26(m, 2H), 8.16(br d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H),
- 8.97(br s, 2H).

実施例 26

1, 4-ビス[5-(3-メトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイル]ピペラジンの製造:



実施例 1 と同様の操作により、5-(3-メトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエン酸 300 mg (1.5 mmol) とピペラジン 60 mg (0.70 mmol)

から標題化合物 304 mg (収率 94%) の粗結晶を得た。得られた粗結晶をクロロホルム-エーテルから再結晶することにより無色針状晶を得た。

融点: 175 - 177°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 120°C) δ :

3.62(s, 8H), 3.79(s, 6H), 6.68(d, $J=14.6\text{Hz}$, 2H).

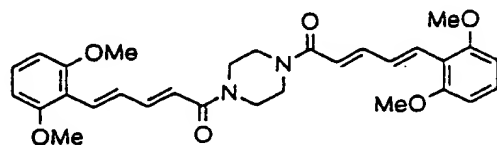
6.86(ddd, $J=1.2, 2.2, 8.1\text{Hz}$, 2H), 6.90(d, $J=15.5\text{Hz}$, 2H).

7.03(dd, $J=10.3, 15.5\text{Hz}$, 2H), 7.03-7.11(m, 4H).

7.25(dd, $J=10.3, 14.6\text{Hz}$, 2H), 7.26(dd, $J=8.1, 8.1\text{Hz}$, 2H).

実施例 27

1, 4-ビス〔5-(2, 6-ジメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイル〕ピペラジンの製造:



実施例 1 と同様の操作により、5-(2, 6-ジメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエン酸 172 mg (0.87 mmol) とピペラジン 31 mg (0.37 mmol) から粗結晶を得、この粗結晶をクロロホルム-エーテル-ヘキサンから再結晶することにより標題化合物 145 mg (収率 77%) を無色結晶性粉末として得た。

融点: 270°C以上.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 120°C) δ :

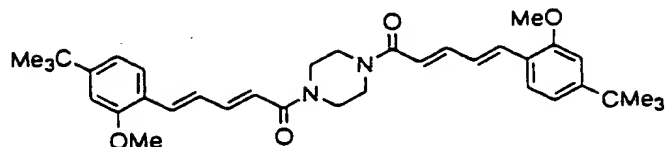
3.61(s, 8H), 3.84(s, 12H), 6.55(d, $J=14.2\text{Hz}$, 2H), 6.67(d, $J=8.4\text{Hz}$, 4H).

7.10(d, $J=15.4\text{Hz}$, 2H), 7.21(t, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.22(dd, $J=14.2, 10.7\text{Hz}$, 2H).

7.31(dd, $J=15.4, 10.7\text{Hz}$, 2H).

実施例 28

1, 4-ビス〔5-(4-tert-ブチル-2-メトキシフェニル)ペンター-(2E, 4E)-ジエノイル〕ピペラジンの製造:



実施例 1 と同様の操作により、5-(4-tert-ブチル-2-メトキシフェニル)ペンター-(2E, 4E)-ジエン酸 234 mg (0.90 mmol) とピペラジン 39 mg (0.45 mmol) から粗結晶を得、この粗結晶をエタノール-エーテルから再結晶することにより標題化合物 171 mg (収率 66%) を無色結晶性粉末として得た。

融点: 200-204°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 120°C) δ:

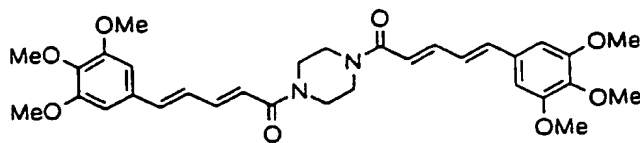
1.30(s, 18H), 3.61(s, 8H), 3.86(s, 6H), 6.60(d, J=14.5Hz, 2H),

6.95-7.07(m, 8H), 7.25(ddd, J=14.5, 9.2, 1.0Hz, 2H),

7.42(d, J=9.2Hz, 2H).

実施例 29

1, 4-ビス〔5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター-(2E, 4E)-ジエノイル〕ピペラジンの製造:



実施例 1 と同様の操作により、5 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ペンター (2 E, 4 E) - ジエン酸 161 mg (0.61 mmol) とピペラジン 37 mg (0.43 mmol) から標題化合物 141 mg (収率 80%) の粗結晶を得た。得られた粗結晶をメタノール-エーテル-クロロホルムから再結晶することにより淡黄色針状晶を得た。

融点: 207 - 210°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (アミド回転異性体の混合物) δ :

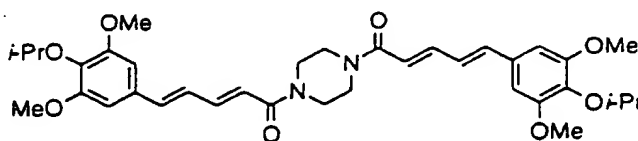
3.55-3.85(m, 8H), 3.87(s, 6H), 3.90(s, 12H), 6.46(d, $J=14.4\text{Hz}$, 2H),

6.69(s, 4H), 6.75-6.95(m, 4H), 7.49(br dd, $J=14.4, 6.2\text{Hz}$, 1H),

7.51(br dd, $J=14.4, 6.2\text{Hz}$, 1H).

実施例 30

1, 4 - ビス [5 - (3, 5 - ジメトキシ - 4 - イソプロポキシフェニル) ペンター (2 E, 4 E) - ジエノイル] ピペラジンの製造:



実施例 1 と同様の操作により、5 - (3, 5 - ジメトキシ - 4 - イソプロポキシフェニル) ペンター (2 E, 4 E) - ジエン酸 193 mg (0.66 mmol) とピペラジン 29 mg (0.33 mmol) から粗結晶を得、この粗結晶をエタノール-エーテル-ヘキサンから再結晶することにより標題化合物 167 mg (収率 81%) を無色鱗片状晶として得た。

融点: 196 - 199°C.

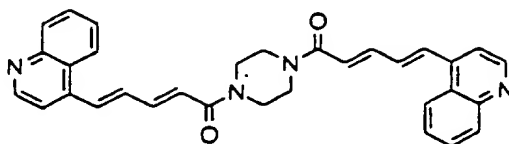
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 120°C) δ :

1.20(d, $J=6.1\text{Hz}$, 12H), 3.62(s, 8H), 3.80(s, 12H),

4.33(qq, J=6.1, 6.1Hz, 2H), 6.64(d, J=14.7Hz, 2H), 6.81(s, 4H),
 6.84(d, J=15.4Hz, 2H), 6.97(dd, J=15.4, 10.3Hz, 2H),
 7.25(dd, J=14.7, 10.3Hz, 2H).

実施例 3 1

1, 4-ビス〔5-(4-キノリル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイル〕
 ピペラジンの製造:



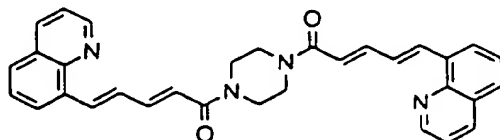
実施例 1 と同様の操作により、5-(4-キノリル)ペンター(2E, 4E)-
 ジエン酸 331mg (1.5mmol) とピペラジン 60mg (0.70mmol) から標
 題化合物 171mg (収率 48%) を無色無定形粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ :

3.60-3.92(m, 8H), 6.60(d, J=14.6Hz, 2H), 7.15(dd, J=15.4, 10.7Hz, 2H),
 7.54(d, J=4.6Hz, 2H), 7.58-7.69(m, 4H), 7.65(br dd, J=7.1, 7.1Hz, 2H),
 7.76(ddd, J=8.5, 7.1, 1.5Hz, 2H), 8.13(dd, J=7.1, 1.5Hz, 2H),
 8.14(dd, J=8.5, 1.5Hz, 2H), 8.91(d, J=4.6Hz, 2H).

実施例 3 2

1, 4-ビス〔5-(8-キノリル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイル〕
 ピペラジンの製造:



実施例 1 と同様の操作により、5-(8-キノリル)ペンター(2E, 4E)-ジエン酸 284 mg (1.3 mmol) とピペラジン 53 mg (0.60 mmol) から標題化合物 168 mg (収率 56%) を淡黄色無定形粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 120°C) (アミド回転異性体の混合物) δ :

3.66(s, 8H), 6.67-6.84(m, 2H), 7.34-7.52(m, 4H),

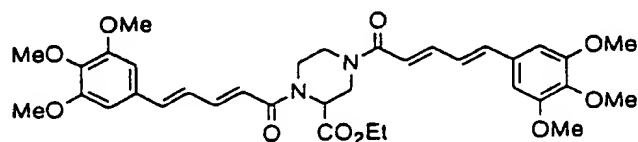
7.53(dd, $J=8.3, 4.2\text{Hz}$, 2H), 7.60(dd, $J=8.1, 7.5\text{Hz}$, 2H),

7.90(d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.93-8.16(m, 2H), 8.04(d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H),

8.32(dd, $J=8.3, 1.9\text{Hz}$, 2H), 8.95(dd, $J=4.2, 1.9\text{Hz}$, 2H).

実施例 3 3

1, 4-ビス[5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイル]ピペラジン-2-カルボン酸エチルの製造:



氷冷下、ピペラジン-2-カルボン酸エチル・2塩酸塩⁽¹⁾ 231 mg (1.0 mmol) の無水ジメチルホルムアミド (4 ml) 懸濁液にトリエチルアミン 0.84 ml (6.0 mmol)、5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエン酸 582 mg (2.2 mmol) 及びジエチルリン酸シアニド 0.33 ml (2.2 mmol) を加えた。氷浴をはずし、室温で1時間攪拌した。反応混合物に5%炭酸水素ナトリウム水溶液 4 ml を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮し、得られた粗油状物 (600 mg) をアルミナカラムクロマトグラフィー及びシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 511 mg (収率 79%) を淡黄色無定形粉末として得た。

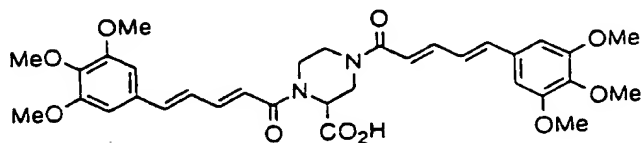
(1) Jucker, von E.; Rissi, E. Helvetica Chim. Acta 1962, 2383-2402.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 120°C) δ :

1.19(t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 3.05-3.19(m, 1H), 3.25-3.48(m, 2H),
 3.73(s, 6H), 3.82(s, 12H), 4.04-4.21(m, 2H), 4.12(q, $J=7.3\text{Hz}$, 2H),
 4.54-4.63(m, 1H), 5.03-5.08(m, 1H), 6.61(d, $J=14.7\text{Hz}$, 1H),
 6.64(d, $J=14.7\text{Hz}$, 1H), 6.82(s, 4H), 6.85(d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H),
 6.87(d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 6.98(dd, $J=15.6, 10.0\text{Hz}$, 2H),
 7.24(dd, $J=14.7, 10.0\text{Hz}$, 1H), 7.27(dd, $J=14.7, 10.0\text{Hz}$, 1H).

実施例 3 4

1, 4-ビス〔5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイル〕ピペラジーン-2-カルボン酸の製造:



実施例 3 3 の操作により合成した 1, 4-ビス〔5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイル〕ピペラジーン-2-カルボン酸エチル 339mg (0.52mmol) のメタノール-テトラヒドロフラン (1ml-1.5ml) 溶液に 3 規定水酸化カリウム水溶液 0.50ml (1.5mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に飽和食塩水 (3ml) 及び 1 規定塩酸 (2ml) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮し、得られた粗油状物 (356mg) をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 325mg (定量的) を微黄色無定形粉末として得た。

この無定形粉末を酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶して、微黄色結晶性粉末を得た。

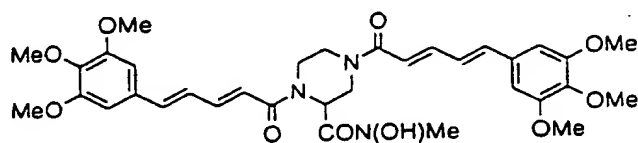
融点: 212°C (分解)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 120°C) (カルボキシ基OHプロトンは観測されなかった) δ :

2.98-3.12(m, 1H), 3.25-3.42(m, 2H), 3.72(s, 6H), 3.82(s, 12H),
4.02-4.23(m, 2H), 4.56-4.65(m, 1H), 4.80-4.90(m, 1H),
6.62(d, $J=14.7\text{Hz}$, 1H), 6.65(d, $J=14.7\text{Hz}$, 1H), 6.82(s, 2H), 6.83(s, 2H),
6.83(d, $J=15.4\text{Hz}$, 1H), 6.84(d, $J=15.4\text{Hz}$, 1H),
6.97(dd, $J=15.4, 10.4\text{Hz}$, 1H), 6.98(dd, $J=15.4, 10.4\text{Hz}$, 1H),
7.22(dd, $J=14.7, 10.4\text{Hz}$, 1H), 7.24(dd, $J=14.7, 10.4\text{Hz}$, 1H).

実施例 3 5

1, 4-ビス〔5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイル〕-N-メチルピペラジーン-2-カルボヒドロキサム酸の製造:



実施例 3 4 の操作により合成した 1, 4-ビス〔5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイル〕ピペラジーン-2-カルボン酸 148 mg (0.24 mmol) の無水ジメチルホルムアミド (0.5 ml) 溶液に 1, 1'-カルボニルジイミダゾール 44.9 mg (0.28 mmol) を加え、15 分攪拌した後、N-メチルヒドロキシアミン・塩酸塩 24.9 mg (0.30 mmol) 及びトリエチルアミン 0.050 ml (0.36 mmol) を加え、更に 15 分攪拌した。反応混合物に 0.5 規定塩酸 3 ml を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮し、得られた粗油状物 (179 mg) をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 134.6 mg

(収率 87%) を微黄色無定形粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (アミド回転異性体の混合物、OHプロトンは観測されなかった) δ :

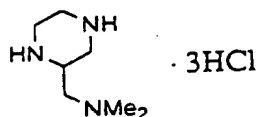
2.85(br s, 3H), 3.15-4.05(m, 4H), 3.87(s, 9H), 3.91(s, 9H).

4.40-4.85(m, 2H), 5.35-5.60(m, 1H), 6.35-6.60(m, 2H), 6.69(s, 4H).

6.65-6.95(m, 4H), 7.40-7.60(m, 2H).

参考例 2

2 - (N, N-ジメチルアミノメチル) ピペラジン・3 塩酸塩⁽²⁾ の製造 :



氷冷下、1, 4-ジベンジル-2-(ヒドロキシメチル) ピペラジン⁽¹⁾ 5.2 g (17 mmol) の無水塩化メチレン (45 ml) 溶液に塩化メタンスルホン 1.6 ml (21 mmol) を加えた後、氷浴をはずし室温で13時間攪拌した。反応混合物に5%炭酸水素ナトリウム水溶液 40 mlを加え塩化メチレンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。得られた粗油状物 (4.7 g) の無水ジメチルホルムアミド (15 ml) 溶液にジメチルアミン・塩酸塩 3.0 g (38 mmol)、炭酸カリウム 5.2 g (38 mmol)、及びヨウ化カリウム 6.2 g (38 mmol) を加え、50°Cの浴内で5時間攪拌した。反応混合物に水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮することにより得られた粗油状物をアルミナカラムクロマトグラフィー及びシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、1, 4-ジベンジル-2-(N, N-ジメチルアミノメチル) ピペラジン 3.2 g (収率 67%) を無色油状物として得た。

上記の操作により合成した 1, 4-ジベンジル-2-(N, N-ジメチルアミノメチル) ピペラジン 3. 1 g (10 mmol) のメタノール (25 ml) 溶液に、濃塩酸 5 ml (60 mmol) 及び 10%パラジウム-炭素 0.50 g を加え、水素雰囲気下 55℃ の浴内で 14 時間攪拌した。反応混合物に水 12 ml を加えた後セライトを用いた吸引濾過により触媒を除去し、濾液を減圧濃縮することにより標題化合物 2. 4 g (収率 99%) を無色結晶性粉末として得た。

融点: 265℃ (分解)

(1) Jucker, von E.; Rissi, E. Helvetica Chim. Acta 1962, 2383-2402.

(2) Miyamoto, T.; Matsumoto, J.; Chiba, K.; Egawa, H.; Shibamori, K.; Minamide, A.; Nishimura, Y.; Okada, H.; Kataoka, M.; Fujita, M.; Hirose, T.; Nakano, J. J. Med. Chem. 1990, 33, 1465-1656.

実施例 36

1, 4-ビス〔5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイル〕-2-(N, N-ジメチルアミノメチル)ピペラジン・塩酸塩の製造:



実施例 33 と同様の操作により、5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエン酸 528 mg (2.0 mmol) と参考例 2 に示した方法で合成した 2-(N, N-ジメチルアミノメチル)ピペラジン・3 塩酸塩 252 mg (1.0 mmol) から、1, 4-ビス〔5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイル〕-2-(N, N-ジメチルアミノメチル)ピペラジン 371 mg (収率 58%) を淡黄色無定形粉末として得た。

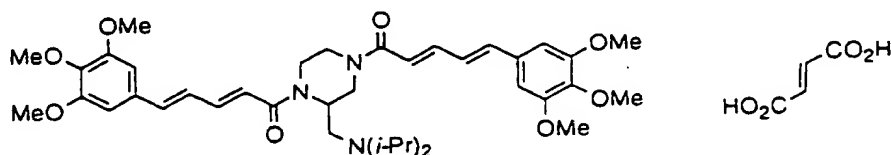
得られた無定形粉末 110 mg (0.17 mmol) のエタノール (10 ml) 溶液に 1 規定塩酸 0.35 ml (0.35 mmol) を加え、減圧濃縮することにより標題化合物を淡黄色無定形粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 120°C) (アンモニウム塩 N^+H プロトンは観測されなかった) δ :

2.81(br s, 6H), 2.87-3.50(m, 5H), 3.72(s, 6H), 3.82(s, 12H),
3.99-4.38(m, 3H), 5.01(m, 1H), 6.74(br d, $J=14.7\text{Hz}$, 2H), 6.83(s, 2H),
6.84(s, 2H), 6.89(br d, $J=15.5\text{Hz}$, 2H), 7.03(dd, $J=15.5, 10.5\text{Hz}$, 1H),
7.04(dd, $J=15.5, 10.5\text{Hz}$, 1H), 7.29(dd, $J=14.7, 10.5\text{Hz}$, 1H),
7.30(dd, $J=14.7, 10.5\text{Hz}$, 1H).

実施例 37

1, 4-ビス〔5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイル〕-2-(N, N-ジイソプロピルアミノメチル)ピペラジン・フマル酸塩の製造:



実施例 33 と同様の操作により、5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエン酸 153 mg (0.58 mmol) と参考例 2 に示した方法で合成した 2-(N, N-ジイソプロピルアミノメチル)ピペラジン・3 塩酸塩 85 mg (0.27 mmol) から、1, 4-ビス〔5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイル〕-2-(N, N-ジイソプロピルアミノメチル)ピペラジン 108 mg (収率 57%) を淡黄色無定形粉末として得た。得られた無定形粉末 88 mg (0.12 mmol) のエタノール (10

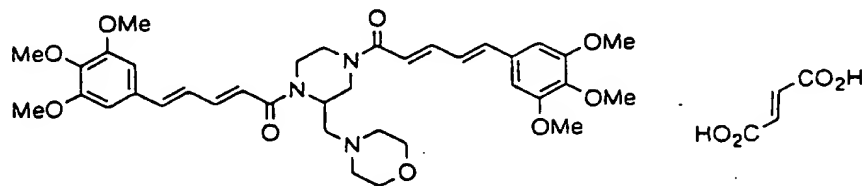
ml) 溶液にフマル酸 15 mg (0.12 mmol) を加え、減圧濃縮する事により表題化合物を淡黄色無定形粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (標題化合物の遊離塩基のデータ) ($\text{DMSO}-d_6$, 120°C) δ :

0.95(d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H), 0.98(d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H), 2.51-2.56(m, 2H),
 3.03(qq, $J=6.6, 6.6\text{Hz}$, 2H), 2.95-3.30(m, 3H), 3.72(s, 6H),
 3.82(s, 12H), 4.02-4.45(m, 4H), 6.65(br d, $J=14.7\text{Hz}$, 2H), 6.81(s, 2H),
 6.82(s, 2H), 6.84(d, $J=15.5\text{Hz}$, 1H), 6.85(d, $J=15.5\text{Hz}$, 1H),
 6.96(dd, $J=15.5, 10.4\text{Hz}$, 1H), 7.00(dd, $J=15.5, 10.4\text{Hz}$, 1H),
 7.24(dd, $J=14.7, 10.4\text{Hz}$, 1H), 7.26(dd, $J=14.7, 10.4\text{Hz}$, 1H).

実施例 38

1, 4-ビス〔5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイル〕-2-モルホリノメチルピペラジン・フマル酸塩の製造:



実施例 33 と同様の操作により、5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエン酸 32.5 mg (0.12 mmol) と参考例 2 に示した方法で合成した 2-モルホリノメチルピペラジン・3 塩酸塩 165 mg (0.55 mmol) から、1, 4-ビス〔5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイル〕-2-モルホリノメチルピペラジン 234 mg (収率 62%) を淡黄色無定形粉末として得た。得られた無定形粉末 204 mg (0.30 mmol) のエタノール (10 ml) 溶液にフマル酸 35 mg (0.30 mmol) を加え、減圧濃縮することにより標題化合物を淡黄色無定形粉末として得

た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 120°C) (アンモニウム塩 N^+H プロトン及びカルボキシル基 OH プロトンは観測されなかった) δ :

2.30-2.50(m, 6H), 2.95-3.25(m, 3H), 3.56-3.66(m, 4H), 3.79(s, 6H).

3.88(s, 12H), 4.08-4.65(m, 4H), 6.68(br d, $J=14.4\text{Hz}$, 2H), 6.69(s, 2H),

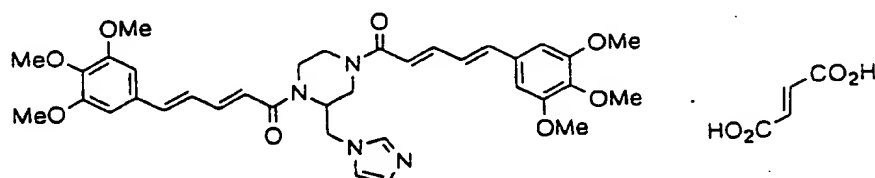
6.87(s, 4H), 6.90(d, $J=15.5\text{Hz}$, 1H), 6.90(d, $J=15.5\text{Hz}$, 1H),

7.02(dd, $J=15.5, 10.2\text{Hz}$, 2H), 7.30(dd, $J=14.4, 10.2\text{Hz}$, 1H),

7.32(dd, $J=14.4, 10.2\text{Hz}$, 1H).

実施例 3 9

1, 4-ビス〔5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイル〕-2-(イミダゾール-1-イルメチル)ピペラジン・フマル酸塩の製造:



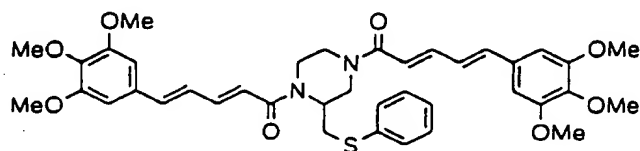
実施例 3 3 と同様の操作により、5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエン酸 221 mg (0.83mmol) と参考例 2 に示した方法で合成した 2-(イミダゾール-1-イルメチル)ピペラジン・3 塩酸塩 105 mg (0.38mmol) から、1, 4-ビス〔5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイル〕-2-(イミダゾール-1-イルメチル)ピペラジン 74 mg (収率 30%) を淡黄色無定形粉末として得た。得られた無定形粉末 74 mg (0.11mmol) のエタノール (10ml) 溶液にフマル酸 13 mg (0.11mmol) を加え、減圧濃縮することにより標題化合物を淡黄色無定形粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 120°C) (アンモニウム塩 N^+H プロトン及びカルボキシル基 OH プロトンは観測されなかった) δ :

3.02-3.57(m, 5H), 3.74(s, 6H), 3.82(s, 12H), 4.05-4.28(m, 3H),
4.64-4.78(m, 1H), 6.33-6.48(m, 2H), 6.60-6.94(m, 5H), 6.62(s, 2H),
6.80(s, 2H), 6.82(s, 2H), 7.08(t, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.11-7.33(m, 2H),
7.47-7.53(m, 1H).

実施例 4 0

1, 4-ビス〔5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2 E, 4 E)-ジエノイル〕-2-フェニルチオメチルピペラジンの製造:



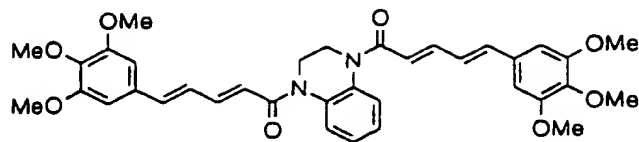
実施例 3 3 と同様の操作により、5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2 E, 4 E)-ジエン酸 4 8 9 mg (1. 7 mmol) と参考例 2 に示した方法で合成した 2-フェニルチオメチルピペラジン・2 塩酸塩 2 0 3 mg (0. 6 9 mmol) から、標題化合物 2 7 0 mg (収率 5 6 %) を淡黄色無定形粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2. 97-3. 33(m, 3H), 3. 16(d, $J=7. 6\text{Hz}$, 2H), 3. 73(s, 3H), 3. 73(s, 3H),
3. 83(s, 6H), 3. 84(s, 6H), 4. 07-4. 21(m, 2H), 4. 29-4. 44(m, 1H),
4. 44-4. 58(m, 1H), 6. 43(d, $J=14. 7\text{Hz}$, 1H), 6. 63(d, $J=14. 7\text{Hz}$, 1H),
6. 74-6. 92(m, 3H), 6. 80(s, 2H), 6. 82(s, 2H), 6. 97(dd, $J=15. 5, 10. 1\text{Hz}$, 1H),
7. 16-7. 35(m, 5H), 7. 39-7. 46(m, 2H).

実施例 4 1

1, 4-ビス〔5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイル〕-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリンの製造:



5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエン酸 185 mg (0.70 mmol) の無水ジメチルホルムアミド-無水塩化メチレン (0.1 ml-2 ml) 溶液に、氷冷下塩化オキサリル 0.10 ml (1.1 mmol) を加えた後、氷浴をはずし室温で30分攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、塩化5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイルの粗結晶を得た。

氷冷下、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン⁽¹⁾ 45 mg (0.34 mmol) のピリジン (0.5 ml) 溶液に、塩化5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイルの塩化メチレン (3 ml) 溶液を約5分かき滴下した。滴下終了後更に1時間攪拌した後、反応混合物に水を加え、クロロホルム抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮し、得られた粗油状物 (254 mg) をアルミナカラムクロマトグラフィー及びシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物の粗結晶 91 mg (収率 43%) を得た。この粗結晶をクロロホルム-エーテルから再結晶することにより淡黄色微細針状結晶を得た。

(1) Bugle, R. C.; Osteryoung, R. A. J. Org. Chem. 1979, 44, 1719-1720.

融点: 183-185°C.

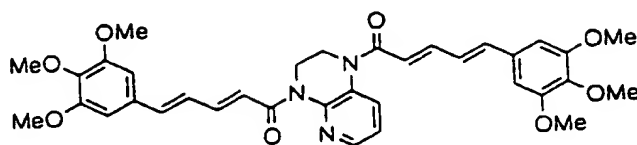
¹H-NMR (DMSO-d₆, 120°C) δ:

3.71(s, 6H), 3.80(s, 12H), 3.97(s, 4H), 6.52(d, J=14.9Hz, 2H).

6.80(s, 4H), 6.85-7.00(m, 4H), 7.21-7.28(m, 2H),
7.36(ddd, J=14.9, 9.0, 1.1Hz, 2H), 7.38-7.45(m, 2H).

実施例 4 2

1, 4-ビス〔5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイル〕ピリド〔2, 3-b〕-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジンの製造:



実施例 4 1 と同様の操作により、5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエン酸 477mg (1.8mmol) とピリド〔2, 3-b〕-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン⁽¹⁾ 102mg (0.75mmol) から標題化合物の粗結晶 190mg (収率 40%) を得た。この粗結晶をエタノールから再結晶することにより微黄色微細針状晶を得た。

(1) Bugle, R. C.; Osteryoung, R. A. J. Org. Chem. 1979, 44, 1719-1720.

融点: 183-185°C.

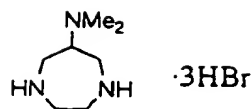
¹H-NMR (DMSO-d₆, 120°C) δ:

3.72(s, 3H), 3.73(s, 3H), 3.81(s, 6H), 3.81(s, 6H), 4.00(s, 4H),
6.58(d, J=14.7Hz, 1H), 6.83(s, 2H), 6.83(s, 2H), 6.88-7.05(m, 5H),
7.21(dd, J=8.1, 4.8Hz, 1H), 7.35(ddd, J=14.7, 8.9, 1.1Hz, 1H),
7.39(ddd, J=14.7, 8.9, 1.1Hz, 1H), 8.02(dd, J=8.1, 1.7Hz, 1H),
8.19(dd, J=4.8, 1.7Hz, 1H).

参考例 3

6-(N, N-ジメチルアミノ)ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピン・3 臭素

酸塩の製造：



窒素雰囲気下、 -78°C に冷却した塩化オキサリル 0.53 ml (6.1 mmol) の無水テトラヒドロフラン (15 ml) 溶液に無水ジメチルスルホキシド 0.50 ml (7.0 mmol) の無水テトラヒドロフラン (2 ml) 溶液を滴下し、10分撹拌した。次いで、反応混合物に原料の1,4-ビス(p-トルエンスルホニル)-6-ヒドロキシヘキサヒドロ-1,4-ジアゼピン⁽¹⁾ 2.0 g (4.7 mmol) の無水ジメチルスルホキシド-無水テトラヒドロフラン ($2\text{ ml}-5\text{ ml}$) 溶液を滴下し、20分撹拌した。最後にトリエチルアミン 1.3 ml (9.3 mmol) を滴下した後 -78°C の浴をはずし、室温で45分撹拌した。反応混合物に水 (3 ml) 及び飽和食塩水 (3 ml) を加えクロロホルム抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮することにより得られた粗油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、1,4-ビス(p-トルエンスルホニル)-6-オキソヘキサヒドロ-1,4-ジアゼピン 1.0 g (52%) を無色油状物として得た。

ジメチルアミン・塩酸塩 479 mg (5.9 mmol) のメタノール (4 ml) 溶液に水酸化カリウム 102 mg (1.8 mmol) を加え、均一溶液とした。この溶液に、上記の操作により合成した1,4-ビス(p-トルエンスルホニル)-6-オキソヘキサヒドロ-1,4-ジアゼピン 979 mg (2.3 mmol) のメタノール (30 ml) 溶液を加えた後、水素化シアノホウ素ナトリウム 116 mg (1.8 mmol) を加えた。室温で15時間撹拌後、水素化シアノホウ素ナトリウム 104 mg (1.7 mmol) を追加し、更に25時間撹拌した。反応混合物に1規定水酸化

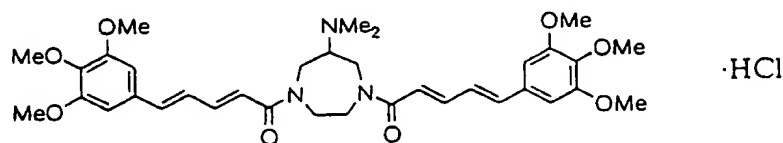
ナトリウム水溶液（5 ml）を加え、減圧濃縮した後クロロホルム抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮することにより得られた粗油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、1, 4-ビス（p-トルエンスルホニル）-6-（N, N-ジメチルアミノ）ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピン519mg（収率50%）を無色油状物として得た。

上記の操作により合成した1, 4-ビス（p-トルエンスルホニル）-6-（N, N-ジメチルアミノ）ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピン250mg（0.56mmol）を反応容器に秤取り、フェノール0.20ml（2.3mmol）及び30%臭化水素酸酢酸溶液（4ml）を加え、70℃の浴内で6時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣にジエチルエーテル（5ml）を加え撹拌した後上澄を除去する操作を二度繰り返すことによりジエチルエーテル可溶物を除去した。再度減圧濃縮することにより完全にジエチルエーテルを除去した残渣にエタノール（2ml）を加え30分撹拌した。次いで、この溶液にジエチルエーテル（2ml）を加え氷冷することにより標題化合物194mg（収率91%）を無色結晶性粉末（融点：245℃分解）として得た。

（1）Saari, W. S. : Raab, A. W. : King, S. W. J. Org. Chem. 1971. 36. 1711-1714.

実施例 4 3

1, 4-ビス〔5-（3, 4, 5-トリメトキシフェニル）ペンター（2E, 4E）-ジエノイル〕-6-（N, N-ジメチルアミノ）ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピン・塩酸塩の製造：



実施例 3 3 と同様の操作により、5-（3, 4, 5-トリメトキシフェニル）

ペンター（2 E, 4 E）-ジエン酸 254 mg（0.96 mmol）と参考例 3 に示した方法で合成した 6-（N, N-ジメチルアミノ）ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピン・3 臭素酸塩 155 mg（0.40 mmol）から、1, 4-ビス〔5-（3, 4, 5-トリメトキシフェニル）ペンター（2 E, 4 E）-ジエノイル〕-6-（N, N-ジメチルアミノ）ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピン 255 mg（定量的）を無色無定形粉末として得た。得られた無定形粉末 104 mg（0.16 mmol）のエタノール（4 ml）溶液に 1 規定塩酸 0.30 ml（0.30 mmol）を加え、減圧濃縮することにより標題化合物を黄色無定形粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （DMSO- d_6 , 120°C） δ ：

2.85(s, 6H), 3.38-3.63(m, 5H), 3.72(s, 6H), 3.80(s, 12H),

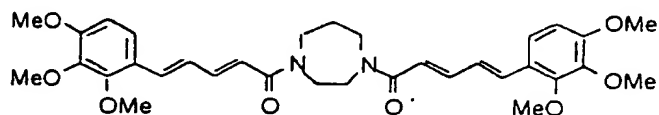
3.90-4.09(m, 2H), 4.12-4.24(m, 2H), 6.70(d, $J=14.7\text{Hz}$, 2H),

6.80(s, 4H), 6.86(d, $J=15.6\text{Hz}$, 2H), 6.99(dd, $J=15.6, 10.4\text{Hz}$, 2H),

7.26(dd, $J=14.7, 10.4\text{Hz}$, 2H).

実施例 4 4

1, 4-ビス〔5-（2, 3, 4-トリメトキシフェニル）ペンター（2 E, 4 E）-ジエノイル〕ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピンの製造：



実施例 4 1 と同様の操作により、5-（2, 3, 4-トリメトキシフェニル）ペンター（2 E, 4 E）-ジエン酸 308 mg（1.2 mmol）とホモピペラジン 53 mg（0.53 mmol）から標題化合物の粗結晶 269 mg（収率 86%）を得た。この粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することにより淡黄色結晶性粉末を得た。

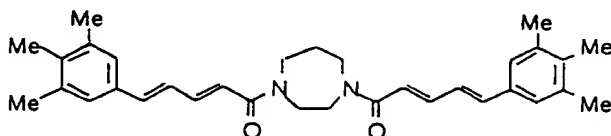
融点：172-175℃.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 120℃) δ :

1.83(tt, J=5.9, 5.9Hz, 2H), 3.57(dd, J=5.9, 5.9Hz, 4H),
 3.75-3.85(m, 4H), 3.78(s, 6H), 3.80(s, 6H), 3.82(s, 6H),
 6.55(d, J=15.3Hz, 2H), 6.77(d, J=8.8Hz, 2H),
 6.86-7.12(m, 4H), 7.15-7.28(m, 2H),
 7.22(d, J=8.8Hz, 2H).

実施例 4 5

1, 4-ビス〔5-(3, 4, 5-トリメチルフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイル〕ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピンの製造:



実施例 4 1 と同様の操作により、5-(3, 4, 5-トリメチルフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエン酸 238 mg (1.1 mmol) とホモピペラジン 50 mg (0.50 mmol) から標題化合物 140 mg (収率 56%) を淡黄色無定形粉末として得た。

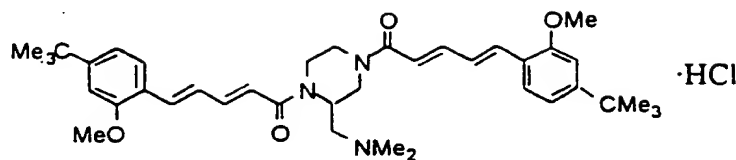
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 120℃) δ :

1.80(tt, J=5.8, 5.8Hz, 2H), 2.12(s, 6H), 2.22(s, 12H),
 3.56(dd, J=5.8, 5.8Hz, 4H), 3.67(s, 4H),
 6.56(d, J=14.6Hz, 2H), 6.77(d, J=15.6Hz, 2H),
 6.93(dd, J=15.6, 10.5Hz, 2H), 7.09(s, 4H),
 7.20(dd, J=14.6, 10.5Hz, 2H).

実施例 4 6

1, 4-ビス〔5-(4-tert-ブチル-2-メトキシフェニル)ペンタ

－（２Ｅ，４Ｅ）－ジエノイル〕－２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノメチル）ピペラジン・塩酸塩の製造：



実施例４１と同様の操作により、５－（４－ｔｅｒｔ－ブチル－２－メトキシフェニル）ペンター（２Ｅ，４Ｅ）－ジエン酸１１４ｍｇ（０．４４ｍｍｏｌ）と参考例２に示した方法で合成した２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノメチル）ピペラジン・３塩酸塩５０ｍｇ（０．２０ｍｍｏｌ）から、１，４－ビス〔５－（４－ｔｅｒｔ－ブチル－２－メトキシフェニル）ペンター（２Ｅ，４Ｅ）－ジエノイル〕－２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノメチル）ピペラジン８５ｍｇ（収率６８％）を淡黄色無定形粉末として得た。

得られた無定形粉末８５ｍｇ（０．１４ｍｍｏｌ）のエタノール（１０ｍｌ）溶液に１規定塩酸０．３０ｍｌ（０．３０ｍｍｏｌ）を加え、減圧濃縮することにより標題化合物を淡黄色無定形粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （標題化合物の遊離塩基のデータ）（ $\text{DMSO}-d_6$ ， 120°C ） δ ：

1.30(s, 18H), 2.22(s, 6H), 2.95-3.20(m, 5H), 3.85(s, 6H),

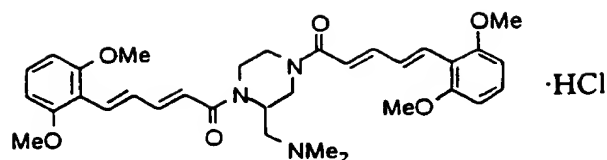
4.00-4.50(m, 4H), 6.59(dd, $J=14.5, 4.2\text{Hz}$, 2H),

6.85-7.15(m, 8H), 7.26(dd, $J=14.8, 9.7\text{Hz}$, 2H),

7.43(d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H).

実施例４７

１，４－ビス〔５－（２，６－ジメトキシフェニル）ペンター（２Ｅ，４Ｅ）－ジエノイル〕－２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノメチル）ピペラジン・塩酸塩の製造：



実施例 4 1 と同様の操作により、5 - (2, 6 - ジメトキシフェニル) ペンター - (2 E, 4 E) - ジエン酸 1 4 4 mg (0. 6 2 mmol) と参考例 2 に示した方法で合成した 2 - (N, N - ジメチルアミノメチル) ピペラジン・3 塩酸塩 7 1 mg (0. 2 8 mmol) から、1, 4 - ビス [5 - (2, 6 - ジメトキシフェニル) ペンター - (2 E, 4 E) - ジエノイル] - 2 - (N, N - ジメチルアミノメチル) ピペラジン 8 3 mg (収率 5 3 %) を淡黄色無定形粉末として得た。

得られた無定形粉末 8 3 mg (0. 1 4 mmol) のエタノール (1 0 ml) 溶液に 1 規定塩酸 0. 3 0 ml (0. 3 0 mmol) を加え、減圧濃縮することにより標題化合物を淡黄色無定形粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (標題化合物の遊離塩基のデータ) (DMSO- d_6 , 120°C) δ :

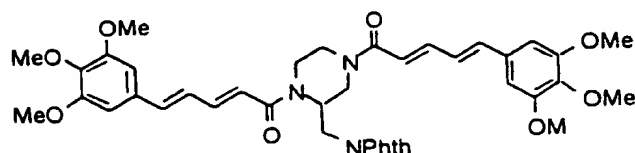
2. 23(s, 6H), 2. 90-3. 25(m, 5H), 3. 84(s, 12H), 4. 00-4. 50(m, 4H),

6. 54(dd, $J=14. 0, 3. 9\text{Hz}$, 2H), 6. 67(d, $J=8. 5\text{Hz}$, 4H),

7. 15-7. 35(m, 8H).

実施例 4 8

N - [1, 4 - ビス [5 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ペンター - (2 E, 4 E) - ジエノイル] - 2 - ピペラジニルメチル] フタルイミドの製造 (式中、NPhth はフタルイミド基) :



実施例 4 1 と同様の操作により、5 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ペンター (2 E, 4 E) - ジエン酸 5 8 1 mg (2. 2 mmol) と参考例 2 に示した方法で合成した N - (2 - ピペラジニルメチル) フタルイミド・2 塩酸塩 3 3 4 mg (1. 0 mmol) から標題化合物 5 3 3 mg (収率 7 5 %) を淡黄色無定形粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 120°C) (アミド回転異性体の混合物) δ :

2. 91-3. 55(m, 5H), 3. 61-3. 75(m, 6H), 3. 75-3. 91(m, 12H),

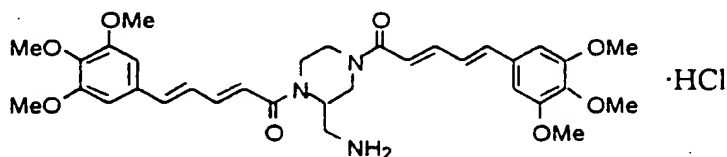
3. 99-4. 38(m, 3H), 4. 72-4. 88(m, 1H), 6. 35-6. 51(m, 2H),

6. 52-7. 02(m, 9H), 7. 29(dd, J=14. 4, 10. 1Hz, 1H),

7. 68-7. 82(m, 4H).

実施例 4 9

2 - アミノメチル - 1, 4 - ビス [5 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ペンター (2 E, 4 E) - ジエノイル] ピペラジン・塩酸塩の製造 :



実施例 4 8 に示した方法で合成した N - (1, 4 - ビス [5 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ペンター (2 E, 4 E) - ジエノイル] - 2 - ピペラジニルメチル) フタルイミド 4 3 0 mg (0. 5 8 mmol) のメタノール (8 ml) 懸濁液にヒドラジン水和物 1. 3 ml (2 6 mmol) のメタノール (2 ml) 溶液を加え、室温で 1 7 時間攪拌した。反応混合物を減圧蒸留し、得られた残渣をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。得られた粗油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、2 - アミノメチル - 1, 4 - ビス [5 - (3,

4, 5-トリメトキシフェニル) ペンター (2 E, 4 E) -ジエノイル] ピペラジン 232 mg (収率 65%) を淡黄色無定形粉末として得た。

得られた無定形粉末 93 mg (0.15 mmol) のエタノール (10 ml) 溶液に 1 規定塩酸 0.30 ml (0.30 mmol) を加え、減圧濃縮することにより標題化合物を淡黄色無定形粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 120°C) δ :

(アンモニウム塩 N^+H_3 プロトンは観測されなかった)

3.03(br d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.16-3.39(m, 3H), 3.72(s, 6H),

3.73(s, 12H), 4.01-4.32(m, 3H), 4.68-4.81(m, 1H),

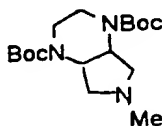
6.70(d, $J=14.6\text{Hz}$, 2H), 6.82(s, 4H), 6.86(d, $J=14.6\text{Hz}$, 2H),

6.97(dd, $J=14.6, 10.2\text{Hz}$, 2H),

7.28(dd, $J=14.6, 10.2\text{Hz}$, 2H).

参考例 4

2, 5-ビス-tert-ブトキシカルボニル-8-メチル-2, 5, 8-トリアザビシクロ[4, 3, 0]ノナンの製造:



水酸化カリウム 792 mg (12 mmol) の水 (38.5 ml) 溶液にピラジイン-2, 3-ジカルボン酸 1.00 g (6.0 mmol) と 10%パラジウム-炭素 300 mg を加え、水素雰囲気下 50°C の浴内で 16 時間攪拌した。セライトを用いた吸引濾過により反応混合物から触媒を除去し、濾液に濃塩酸を加え pH 3 とした後減圧濃縮した。得られた濃縮残渣のメタノール (20 ml) 溶液にトリエチルアミン 2.5 ml (18 mmol) 及びジ-tert-ブチルジカーボナート 4.0 g (18 mmol) を加えた。室温で 30 分攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮して得

られた残渣にクロロホルムを加え、得られた溶液を水、2規定塩酸、次いで飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮することにより、1, 4-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)ピペラジン-2, 3-ジカルボン酸を含む油状物2.5 gを得た。

この油状物2.5 gのキシレン(20 ml)溶液にベンジルアミン0.65 ml(5.9 mmol)を加え、水分離器により系内から水を除去しつつ1時間搅拌還流した。反応混合物を減圧濃縮して得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、8-ベンジル-2, 5-ビス-*tert*-ブトキシカルボニル-2, 5, 8-トリアザビシクロ[4, 3, 0]ノナン-7, 9-ジオン650 mg(収率25%)を無色油状物として得た。

次いで、8-ベンジル-2, 5-ビス-*tert*-ブトキシカルボニル-2, 5, 8-トリアザビシクロ[4, 3, 0]ノナン-7, 9-ジオン650 mg(1.5 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)溶液に4規定塩化水素-酢酸エチル(10 ml)を加え、50℃の浴内で30分搅拌した後、反応混合物に2.5規定水酸化ナトリウム水溶液(17 ml)を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮することにより得られた粗油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、8-ベンジル-2, 5, 8-トリアザビシクロ[4, 3, 0]ノナン-7, 9-ジオン85 mg(収率24%)を無色油状物として得た。

続いて、8-ベンジル-2, 5, 8-トリアザビシクロ[4, 3, 0]ノナン-7, 9-ジオン80 mg(0.33 mmol)のジエチレングリコールジメチルエーテル(1 ml)溶液に水素化ホウ素ナトリウム38 mg(1.0 mmol)及び三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体0.20 ml(1.6 mmol)を加え、窒素雰囲気下、70℃の浴内で2時間搅拌した後、6規定塩酸(0.53 ml)を加え、70℃の浴内でさらに15分搅拌した。反応混合物にフッ化ナトリウム242 mg(5.8 mmol)を加え、100℃の浴内で30分搅拌した後、5規定水酸化ナトリウム水

溶液 (0.5 ml) を加え、減圧濃縮した。この濃縮残渣をジエチルエーテルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮することにより、8-ベンジル-2, 5, 8-トリアザビシクロ〔4, 3, 0〕ノナンを含む粗油状物 19 mg を得た。

この油状物 19 mg のテトラヒドロフラン (1 ml) 溶液にトリエチルアミン 0.030 ml (0.22 mmol) 及び *tert*-ブチルジカーボナート 44 mg (0.20 mmol) を加えた。室温で 30 分攪拌した後、反応混合物を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィーにより精製し、8-ベンジル-2, 5-ビス-*tert*-ブトキシカルボニル-2, 5, 8-トリアザビシクロ〔4, 3, 0〕ノナン 39 mg (収率 25%) を無色油状物として得た。

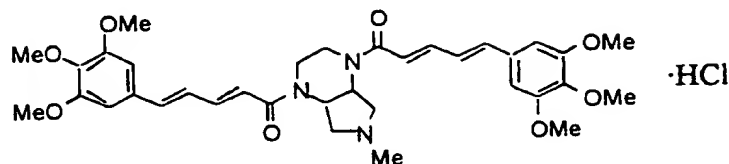
上記の方法で合成した 8-ベンジル-2, 5-ビス-*tert*-ブトキシカルボニル-2, 5, 8-トリアザビシクロ〔4, 3, 0〕ノナン 39 mg (0.093 mmol) のメタノール (1.5 ml) 溶液にギ酸アンモニウム 40 mg (0.63 mmol) 及び 10% パラジウム-炭素 40 mg を加え、窒素雰囲気下 70 °C の浴内で 1 時間攪拌した後、セライトを用いた吸引濾過により反応混合物から触媒を除去した。濾液を減圧濃縮することにより得られた粗油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、2, 5-ビス-*tert*-ブトキシカルボニル-2, 5, 8-トリアザビシクロ〔4, 3, 0〕ノナン 29 mg (収率 95%) を無色油状物として得た。

この様にして合成した 2, 5-ビス-*tert*-ブトキシカルボニル-2, 5, 8-トリアザビシクロ〔4, 3, 0〕ノナン 29 mg のアセトニトリル (0.7 ml) 溶液に 37% ホルムアルデヒド水溶液 0.038 ml (0.51 mmol) 及び水素化シアノホウ素ナトリウム 9.4 mg (0.15 mmol) を加えた。室温で 1 時間 20 分攪拌した後、反応混合物が pH 4 になるまで酢酸を加え、さらに室温で 30 分攪拌した。反応混合物を減圧濃縮することにより得られた粗油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 29 mg

(収率 96%) を無色油状物として得た。

実施例 50

2, 5-ビス〔5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイル〕-8-メチル-2, 5, 8-トリアザビシクロ〔4, 3, 0〕ノナン・塩酸塩の製造:



参考例 4 に示した方法で合成した 2, 5-ビス-tert-ブトキシカルボニル-8-メチル-2, 5, 8-トリアザビシクロ〔4, 3, 0〕ノナン 29 mg (0.085 mmol) のテトラヒドロフラン (1 ml) 溶液に 4 規定塩化水素-酢酸エチル (1 ml) を加え、室温で 30 分、次いで 50℃ の浴内で 30 分撹拌した後、反応混合物を減圧濃縮することにより、8-メチル-2, 5, 8-トリアザビシクロ〔4, 3, 0〕ノナンを含む油状物 21 mg を得た。

実施例 41 と同様の操作により、この油状物 21 mg と 5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエン酸 58 mg (0.22 mmol) から 2, 5-ビス〔5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイル〕-8-メチル-2, 5, 8-トリアザビシクロ〔4, 3, 0〕ノナン 30 mg (収率 56%) を淡黄色無定形粉末として得た。

得られた無定形粉末 30 mg (0.047 mmol) のエタノール (10 ml) 溶液に 1 規定塩酸 0.10 ml (0.10 mmol) を加え、減圧濃縮することにより標題化合物を淡黄色無定形粉末として得た。

¹H-NMR (標題化合物の遊離塩基のデータ) (DMSO-d₆, 120℃) δ:

2.28(s, 3H), 2.55-2.64(m, 2H), 3.20-3.30(m, 2H),

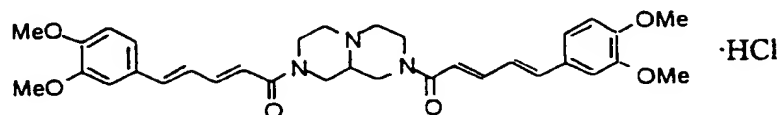
3.50-3.67(m, 4H), 3.72(s, 6H), 3.82(s, 12H), 4.80-4.88(m, 2H).

6.61(d, J=14.7Hz, 2H), 6.81(s, 4H), 6.84(d, J=15.5Hz, 2H),

6.97(dd, J=15.5, 10.4Hz, 2H), 7.27(dd, J=14.7, 10.4Hz, 2H).

実施例 5 1

4, 8-ビス〔5-(3, 4-ジメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイル〕-1, 4, 8-トリアザビシクロ〔4, 4, 0〕デカン・塩酸塩の製造:



実施例 4 1 と同様の操作により、5-(3, 4-ジメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエン酸 146 mg (0.62 mmol) と 1, 4, 8-トリアザビシクロ〔4, 4, 0〕デカン⁽¹⁾ 40 mg (0.28 mmol) から 4, 8-ビス〔5-(3, 4-ジメトキシフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイル〕-1, 4, 8-トリアザビシクロ〔4, 4, 0〕デカン 117 mg (収率 72%) を淡黄色無定形粉末として得た。

得られた無定形粉末 117 mg (0.20 mmol) のエタノール (10 ml) 溶液に 1 規定塩酸 0.40 ml (0.40 mmol) を加え、減圧濃縮することにより標題化合物の粗結晶を得、この粗結晶をメタノール-ジエチルエーテルから再結晶することにより淡黄色結晶性粉末を得た。

(1) Gubert, S; Braojos, C; Sacristán, A; Ortiz, J. A. Synthesis 1991, 318-320.

融点: 220°C (分解).

¹H-NMR (DMSO-d₆, 120°C) δ:

1.92(br dd, J=10.5, 10.5Hz, 1H),

2.10(ddd, J=12.0, 12.0, 3.0Hz, 2H), 2.60-2.70(m, 2H),

2.75-2.90(m, 2H), 2.95-3.10(m, 2H), 3.79(s, 6H), 3.81(s, 6H),

4.21(br d, J=10.5Hz, 4H), 6.62(d, J=14.7Hz, 2H),

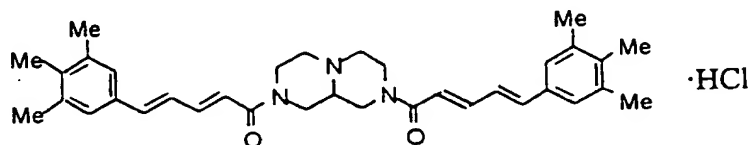
6.83(br d, J=14.4Hz, 2H), 6.91(dd, J=14.4, 8.7Hz, 2H),

6.93(d, J=8.3Hz, 2H), 7.04(dd, J=8.3, 2.0Hz, 2H),

7.11(d, J=2.0Hz, 2H), 7.22(ddd, J=14.7, 8.7, 1.3Hz, 2H).

実施例 5 2

4, 8-ビス〔5-(3, 4, 5-トリメチルフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイル〕-1, 4, 8-トリアザビシクロ〔4, 4, 0〕デカン・塩酸塩の製造:



実施例 4 1 と同様の操作により、5-(3, 4, 5-トリメチルフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエン酸 111 mg (0.52 mmol) と 1, 4, 8-トリアザビシクロ〔4, 4, 0〕デカン⁽¹⁾ 33 mg (0.23 mmol) から 4, 8-ビス〔5-(3, 4, 5-トリメチルフェニル)ペンター(2E, 4E)-ジエノイル〕-1, 4, 8-トリアザビシクロ〔4, 4, 0〕デカン 83 mg (収率 66%) を淡黄色無定形粉末として得た。

得られた無定形粉末 83 mg (0.15 mmol) のエタノール (10 ml) 溶液に 1 規定塩酸 0.30 ml (0.30 mmol) を加え、減圧濃縮することにより標題化合物の粗結晶を得、この粗結晶をメタノール-ジエチルエーテルから再結晶することにより淡黄色結晶性粉末を得た。

(1) Gubert, S.; Braojos, C.; Sacristán, A.; Ortiz, J. A. Synthesis 1991, 318-320.

融点: 250°C (分解).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 120°C) δ :

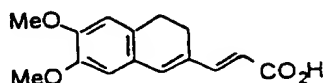
2.18(s, 6H), 2.00-2.25(m, 5H), 2.29(s, 12H), 2.80-2.95(m, 4H),

3.90-4.10(m, 2H), 4.60-4.70(m, 2H), 6.40(d, $J=14.6\text{Hz}$, 2H),

6.75-6.90(m, 4H), 7.26(s, 4H), 7.45(dd, $J=15.8, 10.6\text{Hz}$, 2H).

参考例 5

3 - (3, 4 - ジヒドロ - 6, 7 - ジメトキシ - 2 - ナフチル) プロパー
(2 E) - エン酸の製造 :



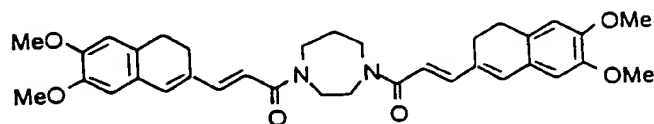
参考例 1 と同様の操作により、3, 4 - ジヒドロ - 6, 7 - ジメトキシ - 2 - ナフタレンカルバルデヒド⁽¹⁾ 1.60 g (7.4 mmol) とホスホノ酢酸トリエチル 2.20 g (9.7 mmol) から標題化合物の粗結晶 1.25 g (65%) を得た。この粗結晶を酢酸エチルから再結晶することにより淡黄色鱗片状晶を得た。

(1) Narasimham, N. S.; Mukhopadhyay, T.; Kusurkar, S. S. Indian J. Chem. 1981, 20B, 546-548.

融点 : $225-227^\circ\text{C}$.

実施例 5 3

1, 4 - ビス [3 - (3, 4 - ジヒドロ - 6, 7 - ジメトキシ - 2 - ナフチル) プロパー (2 E) - エノイル] ヘキサヒドロ - 1, 4 - ジアゼピンの製造 :



実施例 41 と同様の操作により、参考例 5 に示した方法で合成した 3- (3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-2-ナフチル) プロパー (2E)-エン酸 292mg (1.1mmol) とホモピペラジン 51mg (0.51mmol) から標題化合物の粗結晶 290mg (収率 97%) を得た。この粗結晶をクロロホルム-ヘキサンから再結晶することにより淡黄色結晶性粉末を得た。

融点: 255°C (分解).

¹H-NMR (CDCl₃) (アミド回転異性体の混合物) δ:

2.10-2.95(m, 2H), 2.43-2.57(m, 4H),

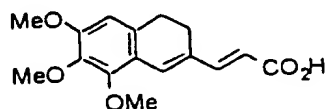
2.86(br dd, J=8.0, 8.0Hz, 4H), 3.60-4.00(m, 8H), 3.88(s, 6H),

3.90(s, 6H), 6.28-6.41(m, 2H), 6.65-6.74(m, 6H),

7.47-7.63(m, 2H).

参考例 6

3- (3, 4-ジヒドロ-6, 7, 8-トリメトキシ-2-ナフチル) プロパー (2E)-エン酸の製造:



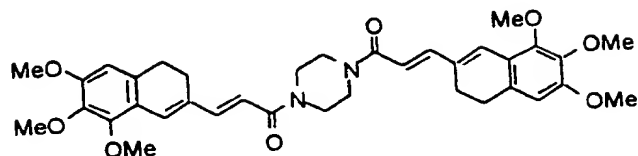
参考例 1 と同様の操作により、3, 4-ジヒドロ-6, 7, 8-トリメトキシ-2-ナフタレンカルバルデヒド⁽¹⁾ 367mg (1.5mmol) とホスホノ酢酸トリエチル 404mg (1.8mmol) から標題化合物の粗結晶 308mg (収率 72%) を得た。この粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することにより淡黄色結晶性粉末を得た。

(1) Narasimham, N. S.; Mukhopadhyay, T.; Kusurkar, S. S. Indian J. Chem. 1981, 20B, 546-548.

融点: 191-194°C.

実施例 5 4

1, 4-ビス〔3-(3, 4-ジヒドロ-6, 7, 8-トリメトキシ-2-ナフチル)プロパー(2E)-エノイル〕ピペラジン



実施例 4 1 と同様の操作により、参考例 6 に示した方法で合成した 3-(3, 4-ジヒドロ 6, 7, 8-トリメトキシ-2-ナフチル)プロパー(2E)-エノン酸 370 mg (1.3 mmol) とピペラジン 50 mg (0.58 mmol) から標題化合物の粗結晶 365 mg (定量的) を得た。この粗結晶をクロロホルム-ヘキサンから再結晶することにより淡黄色結晶性粉末を得た。

融点: 241-244°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 120°C) δ :

2.48(dd, $J=8.0, 8.0\text{Hz}$, 4H), 2.83(dd, $J=8.0, 8.0\text{Hz}$, 4H),

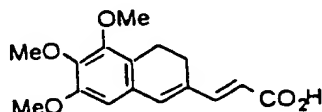
3.60-3.80(m, 8H), 3.86(s, 6H), 3.89(s, 6H), 3.91(s, 6H),

6.35(d, $J=15.1\text{Hz}$, 2H), 6.52(s, 2H), 7.04(s, 2H),

7.57(d, $J=15.1\text{Hz}$, 2H).

参考例 7

3-(3, 4-ジヒドロ-5, 6, 7-トリメトキシ-2-ナフチル)プロパー(2E)-エン酸の製造:



氷冷下ジメチルホルムアミド 612 mg (8.4 mmol) にオキシ塩化リン

0. 20 ml (2. 1 mmol) を加え、氷浴をはずし室温で5分攪拌した後、この溶液に3, 4-ジヒドロ-5, 6, 7-トリメトキシナフタレン⁽¹⁾ 460 mg (2. 1 mmol) を加え、50℃の浴内で10分、80℃の浴内で3時間攪拌した。反応混合物に氷冷した2規定酢酸カリウム水溶液(6 ml)を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮し、得られた粗油状物(520 mg)をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、3, 4-ジヒドロ-5, 6, 7-トリメトキシ-2-ナフタレンカルバルデヒド29.1 mg (収率56%)を無色油状物として得た。

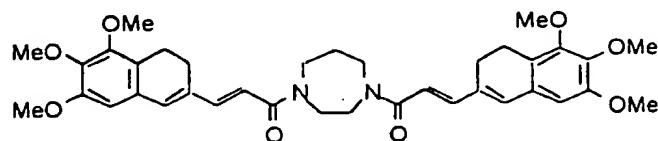
参考例1と同様の操作により、上記の操作により合成した3, 4-ジヒドロ-5, 6, 7-トリメトキシ-2-ナフタレンカルバルデヒド150 mg (0. 60 mmol) とホスホ酢酸トリエチル176 mg (0. 79 mmol) から標題化合物の粗結晶173 mg (収率99%)を得た。この粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することにより淡黄色結晶性粉末を得た。

(1) Haworth, R. D.; Moore, B. P., Pauson, P. L. J. Chem. Soc. 1949. 3271-3278.

融点: 191-193℃.

実施例 55

1, 4-ビス〔3-(3, 4-ジヒドロ-5, 6, 7-トリメトキシ-2-ナフチル)プロパー(2E)-エノイル〕ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピンの製造:



実施例41と同様の操作により、参考例7に示した方法で合成した3-(3, 4-ジヒドロ-5, 6, 7-トリメトキシ-2-ナフチル)プロパー(2E)-

エン酸 131 mg (0.45 mmol) とホモヒペラジン 20 mg (0.20 mmol) から
 標題化合物の粗結晶 98 mg (収率 76%) を得た。この粗結晶をクロロホルム-
 ヘキサンから再結晶することにより淡黄色結晶性粉末を得た。

融点: 176-179°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 120°C) δ :

1.80(tt, $J=6.0, 6.0\text{Hz}$, 2H), 2.43(dd, $J=8.1, 8.1\text{Hz}$, 4H),

2.74(dd, $J=8.1, 8.1\text{Hz}$, 4H), 3.59(dd, $J=6.0, 6.0\text{Hz}$, 4H),

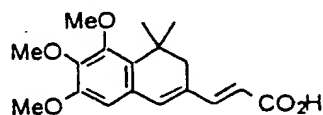
3.71(s, 4H), 3.75(s, 6H), 3.77(s, 6H), 3.78(s, 6H),

6.50(d, $J=15.1\text{Hz}$, 2H), 6.62(s, 2H), 6.67(s, 2H),

7.22(d, $J=15.1\text{Hz}$, 2H).

参考例 8

3-(3,4-ジヒドロ-4,4-ジメチル-5,6,7-トリメトキシ-2-
 ナフチル)プロパン(2E)-エン酸の製造:



窒素雰囲気下、無水テトラヒドロフラン (10 ml) に金属リチウム 104 mg
 (15 mmol) を加え、次に 1-ブromo-3-(3,4,5-トリメトキシフェニ
 ル)プロパン⁽¹⁾ 3.9 g (14 mmol) とアセトン 0.95 ml (13 mmol) のテ
 トラヒドロフラン (10 ml) 溶液を加えた。室温で 17 時間攪拌後、氷冷した 2
 %酢酸水溶液 (50 ml) を加えジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和炭酸
 水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾
 燥後減圧濃縮した。得られた粗油状物 (4.1 g) をシリカゲルカラムクロマト
 グラフィーにより精製し、2-メチル-5-(3,4,5-トリメトキシフェニ
 ル)ペンタン-2-オール 860 mg (収率 24%) を得た。

次いで、氷冷下、2-メチル-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンタン-2-オール 908 mg (3.4 mmol) に氷冷した 85% 硫酸 5 mg (80 mmol) を加え 30 分撹拌した。反応混合物に氷水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮し、1, 1-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7, 8-トリメトキシナフタレンを含む粗油状物 848 mg を得た。

この油状物 848 mg (約 3.4 mmol) の四塩化炭素 (45 ml) 溶液に N-ブロモコハク酸イミド 713 mg (4.0 mmol) 及び過酸化ベンゾイル 23 mg (0.095 mmol) を加え、85℃の浴内で 3 時間撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮し、得られた粗油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、3, 4-ジヒドロ-4, 4-ジメチル-5, 6, 7-トリメトキシナフタレン 430 mg (収率 51%) を得た。

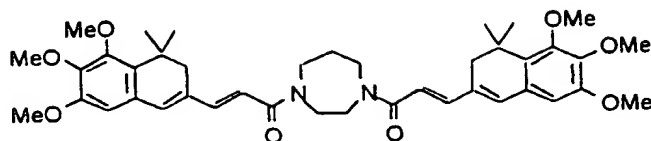
参考例 7 と同様の操作により、上記の方法で合成した 3, 4-ジヒドロ-4, 4-ジメチル-5, 6, 7-トリメトキシナフタレン 294 mg (1.2 mmol) から 3, 4-ジヒドロ-4, 4-ジメチル-5, 6, 7-トリメトキシ-2-ナフタレンカルバルデヒド 81 mg (収率 25%) を合成し、続いて、3, 4-ジヒドロ-4, 4-ジメチル-5, 6, 7-トリメトキシ-2-ナフタレンカルバルデヒド 98 mg (0.36 mmol) から標題化合物の粗結晶 95 mg (収率 84%) を得た。この粗結晶をジエチルエーテル-ヘキサンから再結晶することにより淡黄色針状晶を得た。

(1) Evans, D. A.; Tannis, S.P.; Hart, D. J. J. Am. Chem. Soc. 1981, 103, 5813-5821.

融点: 178 - 180℃.

実施例 56

1, 4-ビス〔3-(3, 4-ジヒドロ-4, 4-ジメチル-5, 6, 7-トリメトキシ-2-ナフチル)プロパー(2E)-エノイル〕ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピンの製造:



実施例 41 と同様の操作により、参考例 8 に示した方法で合成した 3-(3, 4-ジヒドロ-4, 4-ジメチル-5, 6, 7-トリメトキシ-2-ナフチル)プロパー(2E)-エン酸 95 mg (0.29 mmol) とホモピペラジン 14 mg (0.14 mmol) から標題化合物の粗結晶 55 mg (収率 58%) を得た。この粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することにより淡黄色結晶性粉末を得た。

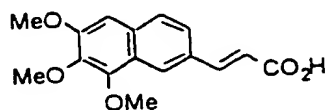
融点: 205-207°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 120°C) δ:

- 1.31(s, 12H), 1.85(tt, J=6.0, 6.0Hz, 2H), 2.31(s, 4H),
- 3.60(dd, J=6.0, 6.0Hz, 4H), 3.71(s, 4H), 3.77(s, 12H),
- 3.79(s, 6H), 6.50(d, J=15.1Hz, 2H), 6.62(s, 2H),
- 6.63(s, 2H), 7.23(d, J=15.1Hz, 2H).

参考例 9

3-(6, 7, 8-トリメトキシ-2-ナフチル)プロパー(2E)-エン酸の製造:

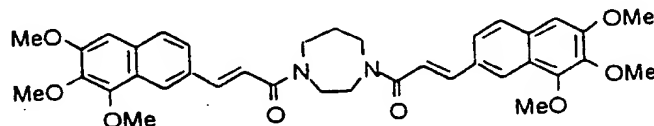


参考例 6 に示した方法で合成した 3-(3, 4-ジヒドロ-6, 7, 8-トリメトキシ-2-ナフチル)プロパー(2E)エン酸 100 mg (0.34 mmol) のトルエン (2 ml) 溶液に 2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-p-ベンゾキノ ン 102 mg (0.41 mmol) を加え、100℃の浴内で1時間30分撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた粗油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物の粗結晶 88 mg (収率 88%) を得た。この粗結晶をクロロホルム-ヘキサンから再結晶することにより淡赤色結晶性粉末を得た。

融点: 199-201℃.

実施例 57

1, 4-ビス[3-(6, 7, 8-トリメトキシ-2-ナフチル)プロパー(2E)エノイル]ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピンの製造:



実施例 41 と同様の操作により、参考例 9 に示した方法で合成した 3-(6, 7, 8-トリメトキシ-2-ナフチル)プロパー(2E)-エン酸 152 mg (0.53 mmol) とホモピペラジン 20 mg (0.20 mmol) から標題化合物の粗結晶 91 mg (71%) を得た。この粗結晶をメタノール-ジエチルエーテルから再結晶することにより淡褐色結晶性粉末を得た。

融点: 199-204℃.

¹H-NMR (CDCl₃) (アミド回転異性体の混合物) δ:

2.00-2.20(m, 2H), 3.70-3.80(m, 4H), 3.80-3.90(m, 4H),

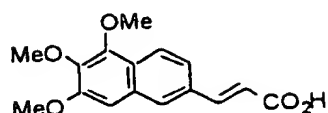
3.98(s, 6H), 3.99(s, 6H), 4.07(s, 3H), 4.08 (s, 3H),

6.92(d, J=15.0Hz, 2H), 6.95(s, 2H), 7.60-7.75(m, 4H).

7.80-8.00(m, 2H), 8.14(s, 2H).

参考例 10

3-(5, 6, 7-トリメトキシ-2-ナフチル)プロパー(2E)-エン酸
の製造:

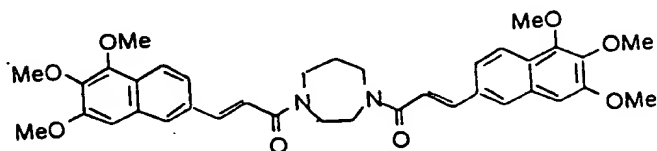


参考例 9 と同様の操作により、参考例 7 に示した方法で合成した 3-(3, 4-ジヒドロ-5, 6, 7-トリメトキシ-2-ナフチル)プロパー(2E)-エン酸 264 mg (0.85 mmol) から標題化合物の粗結晶 241 mg (収率 99%) を得た。この粗結晶をクロロホルム-ヘキサンから再結晶することにより淡赤色針状晶を得た。

融点: 169-170°C.

実施例 58

1, 4-ビス[3-(5, 6, 7-トリメトキシ-2-ナフチル)プロパー(2E)-エノイル]ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピンの製造:



実施例 41 と同様の操作により、参考例 10 に示した方法で合成した 3-(5, 6, 7-トリメトキシ-2-ナフチル)プロパー(2E)-エン酸 108 mg (0.37 mmol) とホモピペラジン 17 mg (0.17 mmol) から標題化合物の粗結晶 66 mg (収率 44%) を得た。この粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することにより淡褐色結晶性粉末を得た。

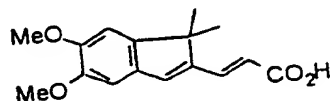
融点：170-176°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 120°C) δ :

1.90(tt, $J=6.1, 6.1\text{Hz}$, 2H), 3.69(dd, $J=6.1, 6.1\text{Hz}$, 4H),
 3.82(s, 4H), 3.88(s, 6H), 3.91(s, 6H), 3.96(s, 6H),
 7.10(s, 2H), 7.11(d, $J=15.3\text{Hz}$, 2H), 7.56(d, $J=15.3\text{Hz}$, 2H),
 7.59(dd, $J=8.5, 1.5\text{Hz}$, 2H), 7.88(d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H),
 7.89(br s, 2H).

参考例 11

3-(5, 6-ジメトキシ-3, 3-ジメチル-2-インデニル)プロパー
 (2E)-エン酸の製造:



窒素雰囲気下、無水テトラヒドロフラン (35 ml) に金属リチウム 503 mg (70 mmol) を加え、次に、氷冷下 1-ブromo-2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エタン⁽¹⁾ 7.84 g (32 mmol) とアセトン 2.3 ml (32 mmol) のテトラヒドロフラン (70 ml) 溶液を加えた。室温で 2 時間攪拌後、氷冷した 1 規定酢酸水溶液 (100 ml) を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧濃縮した。得られた粗油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-メチルブタン-2-オール 3.4 g (収率 47%) を無色油状物として得た。

次いで、氷冷下、4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-メチルブタン-2-オール 3.5 g (16 mmol) に氷冷した 85% 硫酸 20 ml (320 mmol) を加え 30 分攪拌した後、反応混合物に氷水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。

有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮し、5, 6-ジメトキシ-1, 1-ジメチルインダンを含む粗油状物2. 6 gを得た。

この油状物2. 6 g (約1. 3 mmol) のベンゼン (9. 6 ml) 溶液にクロクロム酸ピリジニウム1. 3. 7 g (6. 4 mmol) 及びセライト31. 8 gを加え、85℃の浴内で1時間攪拌した。セライトを用いた吸引濾過により反応混合物から不溶物を除去し、不溶物をジエチルエーテル及び酢酸エチルで洗浄した。濾液及び洗液を合わせ減圧濃縮し、得られた粗油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、5, 6-ジメトキシ-3, 3-ジメチルインダン-1-オン2. 1 g (収率77%) を無色油状物として得た。

続いて、5, 6-ジメトキシ-3, 3-ジメチルインダン-1-オン1. 9 g (9. 2 mmol) のメタノール (30 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム1. 1 g (2. 8 mmol) を加え、室温で5分間攪拌した。減圧濃縮により反応混合物からメタノールを除去した後、残渣に水を加えジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣のトルエン (50 ml) 溶液にp-トルエンスルホン酸一水和物90 mg (0. 47 mmol) を加え、120℃の浴内で20分攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた粗油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、5, 6-ジメトキシ-1, 1-ジメチルインデン264 mg (収率15%) を無色油状物として得た。

参考例7と同様の操作により、上記の方法で合成した5, 6-ジメトキシ-1, 1-ジメチルインデン264 mg (1. 3 mmol) から5, 6-ジメトキシ-1, 1-ジメチル-2-インデンカルバルデヒド260 mg (収率99%) を合成し、続いて、5, 6-ジメトキシ-1, 1-ジメチル-2-インデンカルバルデヒド299 mg (1. 3 mmol) から標題化合物の粗結晶177 mg (収率50%) を得た。この粗結晶をジエチルエーテル-ヘキサンから再結晶することにより淡黄色結晶

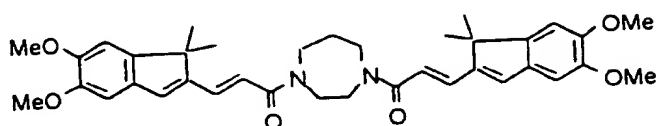
性粉末を得た。

(1) Kuhn, H.: Liao, Zeng-Kun J. Org. Chem. 1982, 47, 2787-2789.

融点: 177-180°C.

実施例 59

1, 4-ビス〔3-(5, 6-ジメトキシ-1, 1-ジメチル-2-インデニル)プロパー(2E)-エノイル〕ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピンの製造:



実施例 41 と同様の操作により、参考例 11 に示した方法で合成した 3-(5, 6-ジメトキシ-1, 1-ジメチル-2-インデニル)プロパー(2E)-エン酸 10.3 mg (0.37 mmol) とホモピペラジン 17 mg (0.17 mmol) から標題化合物の粗結晶 69 mg (収率 66%) を得た。この粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することにより淡黄色結晶性粉末を得た。

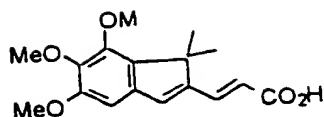
融点: 203-207°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 120°C) δ :

1.32(s, 12H), 1.85(tt, $J=6.0, 6.0\text{Hz}$, 2H),
3.64(dd, $J=6.0, 6.0\text{Hz}$, 4H), 3.75(s, 4H), 3.77(s, 6H),
3.82(s, 6H), 6.63(d, $J=15.6\text{Hz}$, 2H), 6.97(s, 2H), 6.99(s, 2H),
7.04(s, 2H), 7.31(d, $J=15.6\text{Hz}$, 2H).

参考例 12

3-(1, 1-ジメチル-5, 6, 7-トリメトキシ-2-インデニル)プロパー(2E)-エン酸の製造:



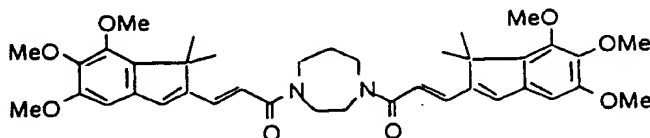
参考例 8 と同様の操作により以下に示す変換を行なった。まず、1-ブロモ-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)エタン⁽¹⁾ 3.34 g (12 mmol) から 2-メチル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ブタン-2-オール 1.43 g (収率 46%) を合成し、次に、2-メチル-4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ブタン-2-オール 1.43 g (5.6 mmol) から 1, 1-ジメチル-5, 6, 7-トリメトキシインデン 484 mg (収率 37%) を得、続いて、1, 1-ジメチル-5, 6, 7-トリメトキシインデン 379 mg (1.6 mmol) から 1, 1-ジメチル-5, 6, 7-トリメトキシ-2-インデンカルバルデヒド 60 mg (収率 14%) を得た。最後に 1, 1-ジメチル-5, 6, 7-トリメトキシ-2-インデンカルバルデヒド 70 mg (0.27 mmol) から 標題化合物の粗結晶 81 mg (定量的) を得た。この粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することにより淡黄色結晶性粉末を得た。

(1) Dean, R.T.: Rapport. H. J. Org. Chem. 1978, 43, 2115-2122.

融点: 175-176°C.

実施例 60

1, 4-ビス〔3-(1, 1-ジメチル-5, 6, 7-トリメトキシ-2-インデニル)プロパー(2E)-エノイル〕ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピンの製造:



実施例 41 と同様の操作により、参考例 12 に示した方法で合成した 3-
(1, 1-ジメチル-5, 6, 7-トリメトキシ-2-インデニル) プロパ-
(2E)-エン酸 80 mg (0.26 mmol) とホモピペラジン 12 mg (0.12
mmol) から標題化合物の粗結晶 58 mg (収率 72%) を得た。この粗結晶を酢酸
エチル-ヘキサンから再結晶することにより淡黄色結晶性粉末を得た。

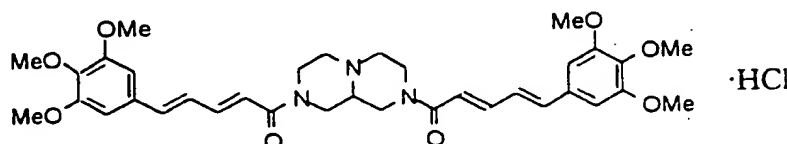
融点: 176-179°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 120°C) δ :

1.39(s, 12H), 1.83(tt, $J=6.1, 6.1\text{Hz}$, 2H),
3.63(dd, $J=6.1, 6.1\text{Hz}$, 4H), 3.75(s, 4H), 3.78(s, 6H),
3.80(s, 6H), 3.90(s, 6H), 6.68(d, $J=15.6\text{Hz}$, 2H),
6.78(s, 2H), 6.94(s, 2H), 7.25(d, $J=15.6\text{Hz}$, 2H).

実施例 61

4, 8-ビス〔5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ペンター (2E,
4E)-ジェノイル〕-1, 4, 8-トリアザビシクロ〔4, 4, 0〕デカン・
塩酸塩の製造:



実施例 41 と同様の操作により、5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)
ペンター (2E, 4E)-ジェン酸 290 mg (1.1 mmol) と 1, 4, 8-トリ
アザビシクロ〔4, 4, 0〕デカン⁽¹⁾ 70 mg (0.50 mmol) から 4, 8-ビ
ス〔5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ペンター (2E, 4E)-ジェ
ノイル〕-1, 4, 8-トリアザビシクロ〔4, 4, 0〕デカンを淡黄色無定形
粉末として得た。得られた無定形粉末のエタノール (30 ml) 溶液に濃塩酸

0. 10 ml (1. 2 mmol) を加え、減圧濃縮することにより粗結晶を得、この粗結晶をメタノール-クロロホルム-ジエチルエーテルから再結晶することにより標題化合物 199 mg (収率 60%) を淡黄色結晶性粉末として得た。

(1) Gubert, S; Braojos, C; Sacristán, A; Ortiz, J. A. Synthesis 1991, 318-320.

融点: 190°C (分解).

¹H-NMR (DMSO-d₆, 120°C) (アンモニウム塩 N⁺H プロトンは観測されなかった) δ:

2.55-2.85(m, 3H), 2.95-3.10(m, 2H), 3.19(brd, J=8.5Hz, 2H),

3.32(brdd, J=8.5, 8.5Hz, 2H), 3.73(s, 6H), 3.82(s, 12H),

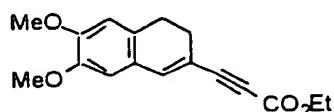
4.31(brd, J=13.5Hz, 2H), 4.37(brd, J=13.5Hz, 2H), 6.68(d, J=14.6Hz, 2H),

6.81(s, 4 H), 6.87(d, J=15.6Hz, 2H), 6.96(dd, J=15.6, 10.5Hz, 2H),

7.26(dd, J=14.6, 10.5Hz, 2H).

参考例-13

3-(3,4-ジヒドロ-6,7-ジメトキシ-2-ナフチル)-2-プロピン酸エチルの製造:



窒素雰囲気下、6,7-ジメトキシ-2-テトラロン 245 mg (1.2 mmol) の無水テトラヒドロフラン (2.0 ml) 溶液を -78°C の浴内で攪拌したリチウムジイソプロピルアミドの 0.50 M テトラヒドロフラン溶液 2.9 ml (1.5 mmol) に加え、45 分攪拌した後、N-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド 562 mg (1.6 mmol) のテトラヒドロフラン (3.0 ml) 溶液を加えた。 -78°C の浴内で 15 分攪拌した後、反応容器を氷浴内に移し 30 分攪拌した。

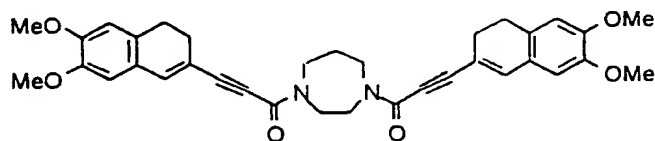
反応混合物を減圧濃縮し、得られた粗油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、(3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-2-ナフチル)トリフルオロメタンスルホナート 334 mg (収率 83%) を無色油状物として得た。

窒素雰囲気下、(3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-2-ナフチル)トリフルオロメタンスルホナート 178 mg (0.53 mmol) のジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に 2-プロピノ酸エチル 0.39 ml (3.9 mmol)、酢酸ナトリウム 84.8 mg (1.0 mmol)、及びビス(トリフェニルホスフィン)パジウム(II) アセタート 14.8 mg (0.020 mmol) を加え、60°C の浴内で 1 時間 30 分撹拌した。反応混合物に飽和食塩水を加え、ベンゼン-ヘキサン (1:2) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。得られた粗油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物の粗結晶 76.5 mg (収率 51%) を得、この粗結晶をジエチルエーテル-ヘキサンから再結晶することにより淡黄色結晶性粉末を得た。

融点: 98.5 - 99.5°C.

実施例 62

1, 4-ビス[3-(3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-2-ナフチル)-2-プロピノイル]ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピンの製造:



参考例 13 に示した方法で合成した 3-(3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-2-ナフチル)-2-プロピノ酸エチル 65.2 mg (0.23 mmol) のメタノール-テトラヒドロフラン (1:1; 1 ml) 溶液に 5 規定水酸化カリウム水溶液 0.50 ml (2.5 mmol) を加え、室温で 30 分撹拌した。反応混合物に飽

和食塩水及び濃塩酸 0. 25 ml (3. 0 mmol) を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮し、得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、3-(3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-2-ナフチル)-2-プロピン酸 61. 4 mg (定量的) を無色無定形粉末として得た。

実施例 33 と同様の操作により、上記の操作により合成した 3-(3, 4-ジヒドロ-6, 7-ジメトキシ-2-ナフチル)-2-プロピン酸 61. 4 mg (0. 24 mmol) とホモピペラジン 11. 9 mg (0. 12 mmol) から標題化合物の粗結晶を得た。この粗結晶をクロロホルム-ヘキサンから再結晶することにより、淡黄色結晶性粉末 30. 5 mg (収率 44%) を得た。

融点: 246-247°C.

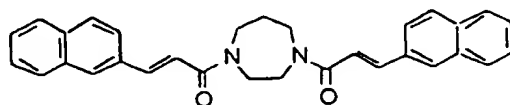
¹H-NMR (DMSO-d₆, 120°C) (アミド回転異性体の混合物) δ:

1.60-2.05(m, 1H), 2.35-2.55(m, 4H), 2.70-2.90(m, 4H),

3.50-4.00(m, 20H), 6.69(br s, 2H), 6.79(br s, 2H), 6.96(br s, 2H).

実施例 63

1, 4-ビス〔3-(2-ナフチル)プロパー(2E)-エノイル〕ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピンの製造:



実施例 33 と同様の操作により、3-(2-ナフチル)プロパー(2E)-エノ酸 224 mg (1. 1 mmol) とホモピペラジン 51. 6 mg (0. 52 mmol) から標題化合物の粗結晶を得た。この粗結晶をクロロホルム-ジエチルエーテルから再結晶することにより、無色結晶性粉末 200 mg (収率 84%) を得た。

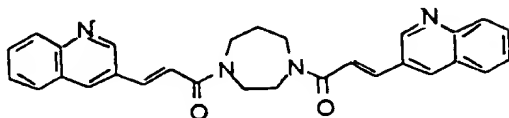
融点: 200-201°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 120°C) δ :

1.90(tt, $J=5.9, 5.9\text{Hz}$, 2H), 3.70(dd, $J=5.9, 5.9\text{Hz}$, 4H), 3.83(s, 4H),
 7.17(d, $J=15.5\text{Hz}$, 2H), 7.44-7.53(m, 4H), 7.61(d, $J=15.5\text{Hz}$, 2H),
 7.73-7.89(m, 8H), 8.03(br s, 2H).

実施例 6 4

1, 4-ビス〔3-(3-キノリル)プロパー(2E)エノイル〕ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピンの製造:



実施例 3 3 と同様の操作により、3-(3-キノリル)プロパー(2E)-エノイン酸・塩酸塩 230 mg (0.98 mmol) とホモピペラジン 39.9 mg (0.40 mmol) から標題化合物の粗結晶を得た。この粗結晶をクロロホルム-ジエチルエーテルから再結晶することにより、無色結晶性粉末 177 mg (収率 96%) を得た。

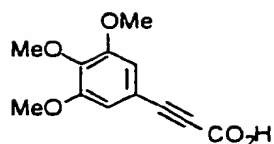
融点: $274-276^\circ\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 120°C) δ :

1.91(tt, $J=6.0, 6.0\text{Hz}$, 2H), 3.72(dd, $J=6.0, 6.0\text{Hz}$, 4H), 3.85(s, 4H),
 7.35(d, $J=15.6\text{Hz}$, 2H), 7.56(br dd, $J=8.0, 6.9\text{Hz}$, 2H),
 7.64(br d, $J=15.6\text{Hz}$, 2H), 7.71(ddd, $J=8.5, 6.9, 1.5\text{Hz}$, 2H),
 7.88(br d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.97(br d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 8.46(br s, 2H),
 9.15(d, $J=2.2\text{Hz}$, 2H).

参考例 1 4

3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-プロピン酸⁽¹⁾の製造:



窒素雰囲気下、1-ヨード-3, 4, 5-トリメトキシベンゼン⁽²⁾ 2. 36 g (8. 0 mmol) のトリエチルアミン (80 ml) 溶液に、3, 3-ジエトキシ-1-プロピン 1. 38 ml (9. 6 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン) パジウム(II) ジクロリド 56 mg (0. 080 mmol)、及びヨウ化第一銅 8. 0 mg (0. 040 mmol) を加え、室温で3時間撹拌した。セライトを用いた吸引濾過により反応混合物から不溶物を除去し、濾液を減圧濃縮して得られた粗油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、1, 1-ジエトキシ-3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-プロピン 2. 29 g (収率 97%) を無色針状晶 (融点: 62. 5-63. 0°C) として得た。

1, 1-ジエトキシ-3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-プロピン 2. 0 g (6. 8 mmol) のアセトニトリル (30 ml) 溶液に6規定硫酸 10 ml (60 mmol) を加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮しアセトニトリルを除去した後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮することにより得られた粗油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-プロピン-1-アールの粗結晶 1. 42 g (収率 95%) を得た。この粗結晶をクロロホルム-ヘキサンから再結晶することにより無色微細針状晶 (融点: 95. 5-96. 0°C) が得られた。

氷冷下、3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-プロピン-1-アール 480 mg (2. 2 mmol) のtert-ブチルアルコール (25 ml) 溶液に1 Mりん酸二水素ナトリウム水溶液 15 ml (15 mmol) 及び亜塩素酸ナトリウム 1. 96 g (22 mmol) を加え、3時間撹拌した。反応混合物に濃塩酸 2 ml

(2.4 mmol) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を塩酸酸性とした 10% チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をジエチルエーテル-ヘキサンから再結晶し、標題化合物 42.7 mg (収率 83%) を無色結晶性粉末として得た。

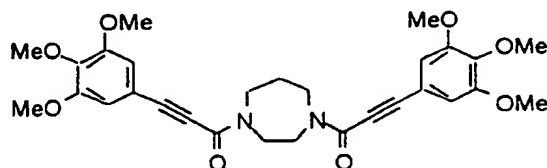
(1) Klemm, L. H. ; Gopinath, K. W. ; Karaboyas, G. C. ; Capp, G. L. ; Lee, D. H.

Tetrahedron 1964, 20, 871-876.

(2) Bacon, R. G. R. ; Wright, J. R. J. Chem. Soc. 1969, 1978-1981.

実施例 65

1, 4-ビス〔3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-プロピノイル〕ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピンの製造:



実施例 33 と同様の操作により、参考例 14 に示した方法で合成した 3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-プロピノ酸⁽¹⁾ 80 mg (0.34 mmol) とホモピペラジン 16 mg (0.16 mmol) から標題化合物の粗結晶を得た。この粗結晶をアセトン-ジエチルエーテルから再結晶することにより無色結晶性粉末 41 mg (収率 48%) を得た。

(1) Klemm, L. H. ; Gopinath, K. W. ; Karaboyas, G. C. ; Capp, G. L. ; Lee, D. H.

Tetrahedron 1964, 20, 871-876.

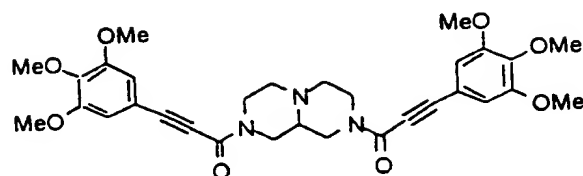
融点: 197-198°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 120°C) (アミド回転異性体の混合物) δ:

1.72-2.12(m, 2H), 1.98-2.08(m, 4H), 3.55-4.07(m, 4H), 3.67-3.90(m, 18H),
6.66-6.92(m, 4H).

実施例 6 6

4, 8-ビス〔3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-プロピノイル〕-1, 4, 8-トリアザビシクロ〔4, 4, 0〕デカンの製造:



実施例 3 3 と同様の操作により、参考例 1 4 に示した方法で合成した 3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-プロピノ酸⁽¹⁾ 80 mg (0. 34 mmol) と 1, 4, 8-トリアザビシクロ〔4, 4, 0〕デカン⁽²⁾ 23 mg (0. 16 mmol) から標題化合物の粗結晶を得た。この粗結晶をアセトン-ジエチルエーテルから再結晶することにより無色結晶性粉末 3.6 mg (収率 3.9%) を得た。

(1) Klemm, L. H. ;Gopinath, K. W. ;Karaboyas, G. C. ;Capp, G. L. ;Lee, D. H.

Tetrahedron 1964, 20, 871-876.

(2) Gubert, S. ;Braojos, C. ;Sacristán, A. ;Ortiz, J. A. Synthesis 1991, 318-320.

融点: 210-211°C.

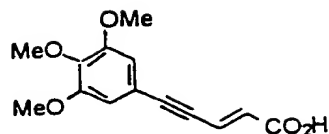
¹H-NMR (DMSO-d₆, 120°C) (アミド回転異性体の混合物) δ:

1.98-2.08(m, 1H), 2.12-2.26(m, 2H), 2.43-2.50(m, 2H), 2.64-2.80(m, 2H),

2.83-2.92(m, 2H), 3.72-3.86(m, 18H), 4.22-4.40(m, 4H), 6.78-6.87(m, 4H).

参考例 1 5

5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E)-エン-4-イン酸の製造:

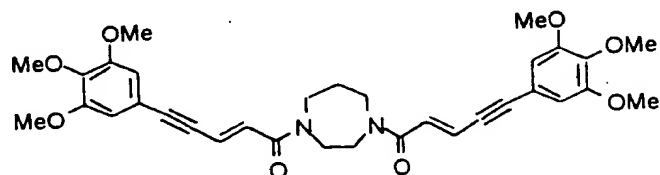


参考例 1 と同様の操作により、参考例 14 に示した方法で合成した 3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-プロピン-1-アール 176 mg (0. 80 mmol) とホスホノ酢酸トリエチル 235 mg (1. 1 mmol) から標題化合物の粗結晶 205 mg (収率 97%) を得た。この粗結晶を酢酸エチルから再結晶することにより淡黄色針状晶を得た。

融点: 125°C (分解)。

実施例 67

1, 4-ビス[5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E)-エン-4-イノイル]ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピンの製造:



実施例 33 と同様の操作により、参考例 15 に示した方法で合成した 5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E)-エン-4-イノ酸 162 mg (0. 61 mmol) とホモピペラジン 30 mg (0. 30 mmol) から標題化合物の粗結晶を得た。この粗結晶を酢酸エチル-ジエチルエーテル-ヘキサンから再結晶することにより淡黄色結晶性粉末 143 mg (収率 81%) を得た。

融点: 191-193°C.

¹H-NMR (CDCl₃) (アミド回転異性体の混合物) δ:

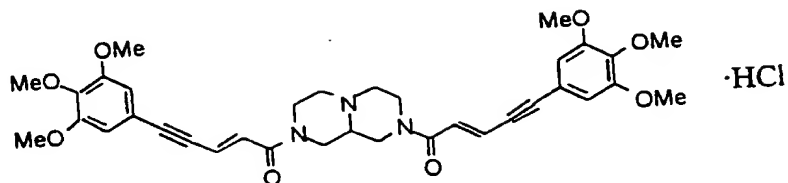
1.94-2.07(m, 2H), 3.54-3.82(m, 8H), 3.87(s, 18H).

6.69-6.88(m, 6H), 6.95-7.12(m, 2H).

実施例 68

4, 8-ビス〔5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E)-エン-4-イノイル〕-1, 4, 8-トリアザビシクロ〔4, 4, 0〕デカン

・塩酸の製造:



実施例 33 と同様の操作により、参考例 15 に示した方法で合成した 5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E)-エン-4-イン酸 110mg (0.42mmol) と 1, 4, 8-トリアザビシクロ〔4, 4, 0〕-デカン⁽¹⁾ 28mg (0.20mmol) から 4, 8-ビス〔5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ペンター(2E)-エン-4-イノイル〕-1, 4, 8-トリアザビシクロ〔4, 4, 0〕デカン 77mg (収率 61%) を淡黄色無定形粉末として得た。

得られた無定形粉末 77mg (0.12mmol) のエタノール (10ml) 溶液に 1 規定塩酸 0.25ml (0.25mmol) を加え、減圧濃縮することにより標題化合物の粗結晶を得、この粗結晶をエタノール-ジエチルエーテルから再結晶することにより淡黄色結晶性粉末を得た。

(1) Gubert, S.; Braojos, C.; Sacristán, A.; Ortiz, J. A. Synthesis 1991, 318-320.

融点: 229-231°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 120°C) δ:

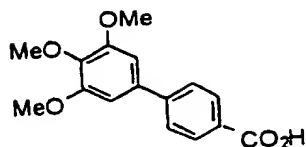
2.45-2.65(m, 4H), 2.80-3.35(m, 8H), 3.74(s, 6H), 3.79(s, 12H).

4.25-4.40(m, 1H). 6.77(s, 4H). 6.83(d, J=15.1Hz, 2H).

7.04(d, J=15.1Hz, 2H).

参考例 16

4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)安息香酸の製造:



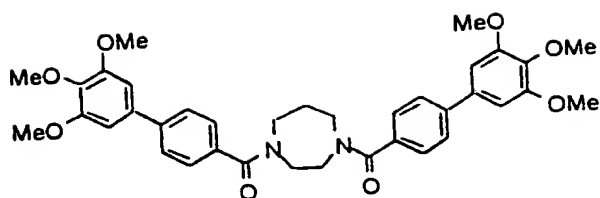
窒素雰囲気下、4-ブロモ安息香酸エチル 137 mg (0.60 mmol) のトルエン (1.4 ml) 溶液に 3, 4, 5-トリメトキシフェニルボロン酸⁽¹⁾ 152 mg (0.72 mmol) のメタノール (0.7 ml) 溶液、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム 21 mg (0.018 mmol)、及び 2 M 炭酸カリウム水溶液 0.70 ml (1.4 mmol) を加え、80℃の浴内で 5 時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた濃縮残渣のメタノール (1.0 ml) 溶液に 5 規定水酸化ナトリウム水溶液 1.0 ml (5.0 mmol) を加え、70℃の浴内で 2 時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮しメタノールを除去した後、水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮することにより粗結晶を得、この粗結晶をクロロホルム-ヘキサンから再結晶することにより標題化合物 170 mg (収率 99%) を無色結晶性粉末として得た。

融点: 160-164℃.

(1) WO 96/26195

実施例 69

1, 4-ビス[4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル]ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピンの製造:



実施例 33 と同様の操作により、参考例 16 に示した方法で合成した 4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)安息香酸 121 mg (0.42 mmol) とホモピペラジン 20 mg (0.20 mmol) から標題化合物の粗結晶 121 mg (収率 98%) を得た。この粗結晶を塩化メチレン-ヘキサンから再結晶することにより無色結晶性粉末を得た。

融点: 205-209°C.

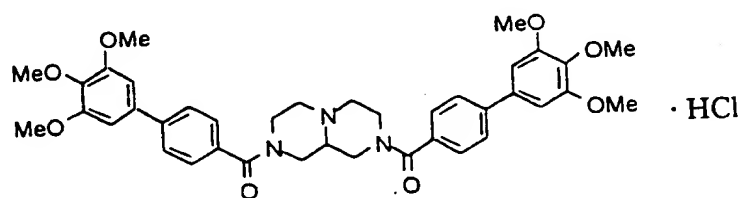
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.90-2.01(m, 2H), 3.40-3.88(m, 8H), 3.90(s, 6H), 3.93(m, 12H),

6.77(s, 4H), 7.47(br d, $J=7.5\text{Hz}$, 4H), 7.60(br d, $J=7.5\text{Hz}$, 4H).

実施例 70

4, 8-ビス〔4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル〕-1, 4, 8-トリアザビシクロ〔4, 4, 0〕デカンの製造:



実施例 33 と同様の操作により、参考例 16 に示した方法で合成した 4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)安息香酸 121 mg (0.42 mmol) と 1, 4, 8-トリアザビシクロ〔4, 4, 0〕デカン⁽¹⁾ 28 mg (0.20 mmol) から 4, 8-ビス〔4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル〕-1, 4, 8-トリアザビシクロ〔4, 4, 0〕デカン 133 mg (収率 98%) を無色無定

形粉末として得た。

得られた無定形粉末 133 mg (0.20 mmol) のエタノール (10 ml) 溶液に 1 規定塩酸 0.40 ml (0.40 mmol) を加え、減圧濃縮することにより標題化合物の粗結晶を得、この粗結晶をエタノール-ジエチルエーテルから再結晶することにより無色結晶性粉末を得た。

(1) Gubert, S.; Braojos, C.; Sacristán, A.; Ortiz, J. A. *Synthesis* 1991, 318-320.

融点: 256 °C (分解) (colorless powder).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 120 °C) (アンモニウム塩 N^+H プロトンは観測されなかった) δ :

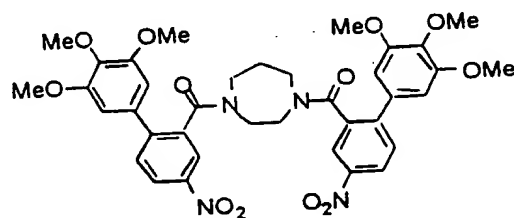
2.60-3.25(m, 4H), 3.30-3.48(m, 1H), 3.75(s, 6H), 3.85(s, 12H).

4.01-4.40(m, 8H), 6.92(s, 4H), 7.47(d, $J=8.5\text{Hz}$, 4H),

7.70(d, $J=8.5\text{Hz}$, 4H).

実施例 7 1

1, 4-ビス〔5-ニトロ-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル〕ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピンの製造:



実施例 33 と同様の操作により、5-ニトロ-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)安息香酸 210 mg (0.63 mmol) とホモピペラジン 30 mg (0.30 mmol) から標題化合物の粗結晶 200 mg (91%) を得た。この粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することにより淡黄色針状晶を得た。

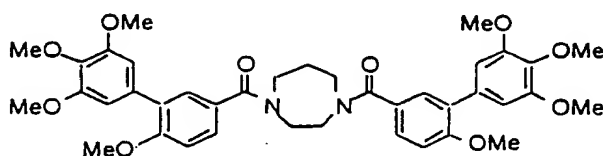
融点: 244-245 °C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 120 °C) (アミド回転異性体の混合物) δ :

1.30-1.51(m, 2H), 3.60-3.80(m, 8H), 3.73(br s, 6H), 3.77(br s, 12H),
6.60-6.85(m, 4H), 7.51-7.80(m, 2H), 8.00-8.15(m, 2H), 8.15-8.30(m, 2H).

実施例 7 2

1, 4-ビス〔4-メトキシ-3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル〕ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピンの製造:



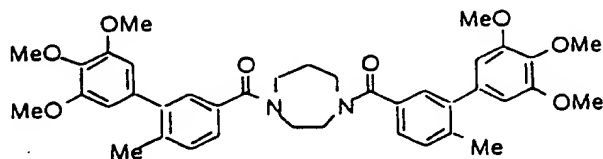
実施例 4 1 と同様の操作により、4-メトキシ-3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)安息香酸 126 mg (0.40 mmol) とホモピペラジン 18 mg (0.18 mmol) から標題化合物 87 mg (収率 69%) を無色無定形粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.90-2.00(m, 2H), 3.45-3.65(m, 4H), 3.70-3.90(m, 4H), 3.87(s, 12H),
3.89(s, 12H), 6.73(s, 4H), 6.98(d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.37(d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H),
7.38(s, 2H).

実施例 7 3

1, 4-ビス〔4-メチル-3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル〕ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピンの製造:



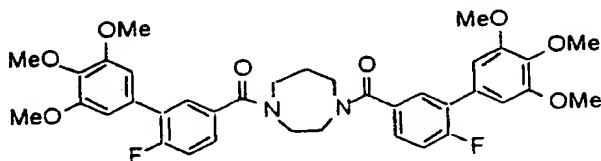
実施例 33 と同様の操作により、4-メチル-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)安息香酸 127 mg (0.42 mmol) とホモピペラジン 20 mg (0.20 mmol) から標題化合物 98 mg (収率 73%) を無色無定形粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 120°C) δ :

1.60-1.80(m, 2H), 2.27(s, 6H), 3.50-3.65(m, 4H), 3.71(br s, 4H),
3.74(s, 6H), 3.77(s, 12H), 6.56(s, 4H), 7.18(dd, $J=8.0, 1.7\text{Hz}$, 2H),
7.21(d, $J=1.7\text{Hz}$, 2H), 7.27(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H).

実施例 74

1,4-ビス〔4-フルオロ-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル〕ヘキサヒドロ-1,4-ジアゼピンの製造:



実施例 41 と同様の操作により、4-フルオロ-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)安息香酸 115 mg (0.37 mmol) とホモピペラジン 17 mg (0.17 mmol) から標題化合物 82 mg (収率 71%) を無色無定形粉末として得た。

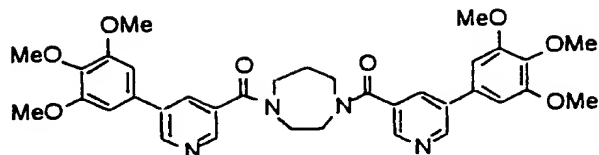
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 120°C) δ :

1.70-1.90(m, 2H), 3.40-3.70(m, 4H), 3.67(s, 4H), 3.75(s, 6H), 3.80(s, 12H),
6.81(s, 4H), 7.26(dd, $J=10.7, 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.37(ddd, $J=8.5, 5.0, 2.2\text{Hz}$, 2H),
7.49(dd, $J=7.6, 2.2\text{Hz}$, 2H).

実施例 75

1,4-ビス〔5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-3-ピリジンカ

ルボニル〕ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピンの製造:



実施例 33 と同様の操作により、5-3, 4, 5-トリメトキシフェニル-3-ピリジンカルボン酸 121 mg (0.42 mmol) とホモピペラジン 20 mg (0.20 mmol) から標題化合物の粗結晶 103 mg (収率 80%) を得た。この粗結晶をエタノール-ヘキサンから再結晶することにより無色結晶性粉末を得た。

融点: 216-217°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 120°C) δ :

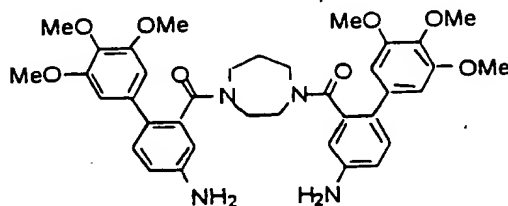
1.75-1.90(m, 2H), 3.50-3.75(m, 8H), 3.75(s, 6H), 3.85(s, 12H),

6.98(s, 4H), 7.99(dd, $J=2.0, 2.0\text{Hz}$, 2H), 8.54(d, $J=2.0\text{Hz}$, 2H),

8.92(d, $J=2.0\text{Hz}$, 2H).

実施例 76

1, 4-ビス〔5-アミノ-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル〕ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピンの製造:



実施例 71 に示した方法で合成した 1, 4-ビス〔5-ニトロ-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンゾイル〕ヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピン

39 mg (0.050 mmol) の酢酸-酢酸エチル (3 : 2, 2.5 ml) 溶液に 10 %パラジウム-炭素 39 mgを加え、水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。セライトを用いた吸引濾過により反応混合物から触媒を除去し、濾液を減圧濃縮した。濃縮残渣のクロロホルム溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。得られた粗油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 32 mg (収率 90 %) を淡黄色無定形粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 120°C) (アミド回転異性体の混合物) δ :

- 1.60-1.75(m, 2H), 3.60-3.75(m, 8H), 3.67(br s, 6H), 3.72(br s, 12H),
- 4.93(br s, 4H), 6.35-6.45(m, 2H), 6.60(br s, 4H), 6.60-6.75(m, 2H),
- 7.05-7.15(m, 2H).

試験例 1

I g E抗体産生抑制作用の評価

マウス (Ba1b/C, 雄性、8週令) から脾臓を摘出し、0.3 % BSA/HBSS中で細切後、200 meshスクリーンを用い単個細胞とし、更に0.75 %塩化アンモニウム-17mM Tris溶液により溶血させ、RPMI 1640培地/25mM HPES/0.3 % BSAを用いて脾臓細胞浮遊液 ($1 \times 10^7/ml$) を調製した。マウス抗マウスThy-1, 2モノクローナル抗体 (Cedarlane社製) と4°Cにて1時間反応後、遠心し、沈渣細胞を再度浮遊させた ($1 \times 10^7/ml$, RPMI/HPES/BSA)。次に低細胞毒性ウサギ補体 (Cedarlane社製) と37°Cにて1時間反応させた後、lympholyte M (Cedarlane社製) を用いた比重遠心法により死細胞を除去し、生細胞としてB細胞分画を得た。

96穴プレートを用い、B細胞 ($10^5/0.2ml/well$) をLPS (E. coli 026:B6、DIFCO社製) と共に1日培養した後、マウスIL-4 (Genzyme社製) を添加し、更に7日間培養した。

薬物は培養初日に添加し、培養後、培養上清中のIgE量をELISA法にて測定することにより、薬物のIgE抗体産生抑制作用を算定した。薬物濃度 10^{-5} Mでの阻害活性を表1に示した。

表 1

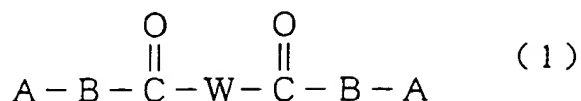
被験化合物（実施例No）	IgE抗体産生抑制作用（%）
1	100
17	100
19	20
25	100
29	100
32	85
34	90
36	100
41	100
42	95

産業上の利用可能性

本発明の新規なジアミド化合物（1）は優れたIgE抗体産生抑制活性を有し、よって、種々のアレルギー性免疫疾患の予防治療薬として有用である。

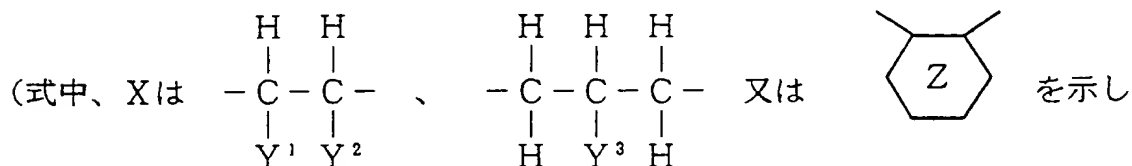
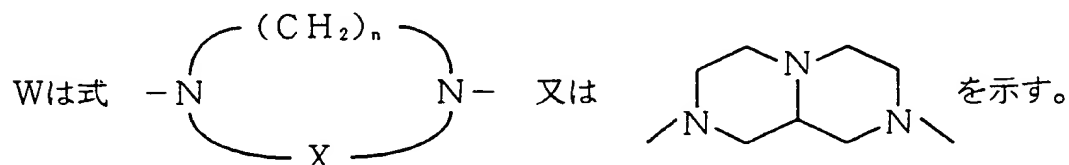
請 求 の 範 囲

1. 次の一般式 (1)



〔式中、Aは置換基を有していてもよいフェニル、ナフチル、ジヒドロナフチル、インデニル、ピリジル、インドリル、イソインドリル、キノリル又はイソキノリル基を示し；

Bは、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-(\text{CH}=\text{CH})_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-$ 又は置換基を有していてもよいベンゼン、ピリジン、ピリミジン若しくはピラジンの二価残基を示し；



(Y^1 、 Y^2 及び Y^3 は同一又は異なって、水素原子、 $-\text{COOR}^1$ (R^1 は水素原子又は低級アルキル基を示す)、 $-\text{CON}(\text{R}^2)\text{R}^3$ (R^2 及び R^3 は同一又は異なって、水素原子、水酸基又は低級アルキル基を示す)、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ (R^4 及び R^5 は同一又は異なって、水素原子又は低級アルキル基を示すか、 R^4 及び R^5 が隣接する窒素原子とともに更に酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を有していてもよい複素環を形成してもよい)、又は $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{R}^6$ (式中、 R^6 は低級アルキル基、フェニル基又はピリジル基を示す)を示し、 Y^1 及び Y^2 は結合して酸素原子、窒素原子又は硫黄原子を介していてもよいアルキレン基を形成してもよく、Zはベンゼン環又はピリジン環を示し、nは2又は3の整数を示す)。但し、Bがp-フェニレン基であり、Wが

1. 4-ピペラジニル基であるとき、Aはフェニル基ではない。また、Bが-CH=CH-のとき、Aは置換基を有していてもよいフェニル基ではない。)で表わされる化合物、その塩、これらの水和物又はこれらの溶媒和物。
2. Aが、水酸基、ハロゲン原子、1～3個のハロゲン原子が置換していてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基、1個又は2個の低級アルキル基が置換していてもよいアミノ基及び低級アルキルチオ基から選ばれる1～3個の置換基を有していてもよいフェニル、ナフチル、ジヒドロナフチル、インデニル、ピリジル、インドリル、イソインドリル、キノリル又はイソキノリル基である請求項1記載の化合物。
3. 請求項1又は2に記載された化合物を有効成分とする医薬。
4. IgE抗体産生抑制剤である請求項3記載の医薬。
5. アレルギー性免疫疾患の予防、治療剤である請求項3又は4記載の医薬。
6. 喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、炎症性大腸疾患又は接触性皮膚炎の予防、治療剤である請求項3～5のいずれか1項記載の医薬。
7. 請求項1又は2記載の化合物及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。
8. 請求項1又は2記載の化合物の医薬としての使用。
9. 医薬がIgE抗体産生抑制剤である請求項8記載の使用。
10. 医薬がアレルギー性免疫疾患の予防、治療剤である請求項8記載の使用。
11. 医薬が、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、炎症性大腸疾患又は接触性皮膚炎の予防、治療剤である請求項8記載の使用。
12. 請求項1又は2記載の化合物の有効量を投与することを特徴とするアレルギー性免疫疾患の処置方法。
13. アレルギー性免疫疾患が、喘息、アレルギー性鼻炎、炎症性大腸疾患又は接触性皮膚炎である請求項12記載の処置方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/02882

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07D215/12, 243/08, 241/04, 295/18, 401/14, 403/14,
487/04, A61K31/495, 31/55

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07D215/12, 243/08, 241/04, 295/18, 401/14, 403/14,
487/04, A61K31/495, 31/55

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 57-32255, A (Kowa Co., Ltd.), February 20, 1982 (20. 02. 82) (Family: none)	1 - 7
Y	JP, 63-139137, A (Nelson Research & Development Co.), June 10, 1988 (10. 06. 88) & US, 4917896, A	1 - 7
Y	JP, 61-78756, A (Terumo Corp.), April 22, 1986 (22. 04. 86) & EP, 157420, A & US, 4673684, A	1 - 7



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

October 14, 1997 (14. 10. 97)

Date of mailing of the international search report

October 21, 1997 (21. 10. 97)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/02882

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 8 - 13
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
They pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07D215/12, 243/08, 241/04, 295/18, 401/14,
403/14, 487/04, A61K31/495, 31/55

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07D215/12, 243/08, 241/04, 295/18, 401/14,
403/14, 487/04, A61K31/495, 31/55

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN)、REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, 57-32255, A (興和株式会社)、20. 2月. 1982 (20. 02 . 82) (ファミリーなし)	1-7
Y	JP, 63-139137, A (ネルソン・リサーチ・アンド・デベロップメント・ カンパニー)、10. 6月. 1988 (10. 06. 88) & US, 4917896 , A	1-7
Y	JP, 61-78756, A (テルモ株式会社)、22. 4月. 1986 (22. 0 4. 86) & EP, 157420, A & US, 4673684, A	1-7

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14. 10. 97

国際調査報告の発送日

21.10.97

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

佐野 整 博

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4C

7019

印

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

- 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの2の続き）

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。